



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
11.07.2001 Patentblatt 2001/28

(21) Anmeldenummer: 00124303.9

(22) Anmeldetag: 15.11.2000

(51) Int Cl.7: **C12N 15/12**, A61K 38/17,
G01N 33/50, A61K 48/00,
C12N 5/10, A01K 67/027,
C07K 16/18, A61K 39/395,
C12Q 1/68

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 17.11.1999 DE 19955349
17.12.1999 US 172511 P
20.06.2000 DE 10030149

(71) Anmelder: **Switch Biotech Aktiengesellschaft**
82152 Martinsried (DE)

(72) Erfinder:
• **Wolf, Eckard, Prof. Dr.**
85764 Oberschleissheim (DE)

- **Werner, Sabine, Prof. Dr.**
8032 Zürich (CH)
- **Halle, Jörn-Peter, Dr.**
82377 Penzberg (DE)
- **Regenbogen, Johannes, Dr.**
82152 Martinsried (DE)
- **Goppelt, Andreas, Dr.**
80636 München (DE)

(74) Vertreter: **Bösl, Raphael, Dr. rer. nat., Dipl.-Chem.**
Patent- und Rechtsanwälte
Bardehle . Pagenberg . Dost . Altenburg .
Geissler . Isenbruck
Galileiplatz 1
81679 München (DE)

(54) **Verwendung von Polypeptiden oder diese kodierende Nukleinsäuren zur Diagnose oder Behandlung von Hauterkrankungen sowie ihre Verwendung zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen**

(57) Verwendung von Polypeptiden oder diese kodierende Nukleinsäuren zur Diagnose und/oder Prä-

vention und/oder Behandlung von Erkrankungen und/oder der Wundheilung sowie ihre Verwendung zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Polypeptiden oder diese kodierende Nukleinsäuren zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen und/oder der Wundheilung sowie ihre Verwendung zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung in Zusammenhang mit Erkrankungen von Hautzellen und bei der Wundheilung.

[0002] Wunden heilen im allgemeinen ohne therapeutischen Eingriff ab. Es gibt jedoch zahlreiche Erkrankungen, bei denen die Wundheilung eine Rolle spielt, wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Verschlusskrankheiten, Schuppenflechte (Psoriasis), atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Morbus Crohn, Epidermolysis bullosa, altersbedingte Hautveränderungen oder Innervationsstörungen. Wundheilungsstörungen führen zu einer verzögerten Wundheilung oder zu chronischen Wunden. Diese Störungen können durch die Art der Verwundung (z.B. großflächige Wunden, tiefgehende und mechanisch gedehnte Operationswunden, Verbrennungen, Trauma, Dekubitus), medikamentöse Behandlung der Patienten (z.B. mit Corticoiden) aber auch durch die Art der Erkrankung selber verursacht werden. So leiden z.B. 25% der Patienten mit Typ-II-Diabetes häufig an chronischen Ulzera ("diabetischer Fuß"), von denen etwa die Hälfte aufwendige stationäre Behandlungen erfordern und letztlich doch schlecht heilen. Der diabetische Fuß verursacht mehr Klinikaufenthalte als jede andere mit Diabetes assoziierte Komplikation. Die Zahl dieser Fälle bei Diabetes Typ I und II ist im Steigen begriffen und repräsentiert 2,5% aller Klinikeinweisungen. Zudem heilen Wunden mit zunehmendem Alter der Patienten schlechter. Oft ist auch eine Beschleunigung des natürlichen Wundheilungsprozesses wünschenswert, um z.B. die Gefahr von bakteriellen Infektionen oder die Liegezeiten der Patienten zu verringern.

[0003] Auch nach erfolgtem Wundverschluß kann es zu weiteren Störungen kommen. Während Wunden fötaler Haut ohne Narbenbildung heilen, kommt es nach Verletzungen in der Postnatalperiode stets zu Narbenbildungen, die oft ein großes kosmetisches Problem darstellen. Bei Patienten mit großflächigen Brandwunden kann zudem die Lebensqualität dramatisch beeinträchtigt werden, zumal vernarbter Haut auch die Anhangsgebilde, wie Haarfollikel, Schweiß- und Talgdrüsen fehlen. Bei entsprechender genetischer Disposition kann es auch zu Keloiden kommen, hypertrophischen Narben, die in die umgebende Haut einwuchern.

[0004] Der Vorgang der Wundheilung erfordert komplexe koordiniert ablaufende Wirkungen und Interaktionen verschiedener Zelltypen. Im Wundheilungsprozeß unterscheidet man folgende Schritte: die Blutgerinnung im Bereich der Wunde, die Rekrutierung von Entzündungszellen, die Reepithelialisierung, die Bildung von Granulationsgewebe sowie die Restrukturierung von Matrix. Die exakten Reaktionsmuster der beteiligten Zelltypen während der Phasen der Proliferation, der Migration, der Matrixsynthese und der Kontraktion sind, ebenso wie die Regulation von Genen wie z.B. Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Matrixproteinen, bislang wenig bekannt.

[0005] So sind bisher nur wenig zufriedenstellende Therapien entwickelt worden, um bei Wundheilungsstörungen eingreifen zu können. Etablierte Therapieformen beschränken sich auf physikalische Unterstützung der Wundheilung (z.B. Verbände, Kompressen, Gele) oder der Transplantation von Hautgeweben, gezüchteten Hautzellen und/oder Matrixproteinen. In den letzten Jahren sind Wachstumsfaktoren zur Verbesserung der Wundheilung erprobt worden, ohne jedoch die konventionelle Therapie entscheidend zu verbessern. Auch die Diagnose von Wundheilungsstörungen beruht auf wenig aussagekräftigen optischen Analysen der Haut, da ein tieferes Verständnis der Genregulation während der Wundheilung bisher fehlt.

[0006] Auch für andere Störungen von regenerativen Prozessen sind bisher wenig zufriedenstellende Therapien entwickelt worden. Auch hier ist die Kenntnis der Genregulation vorteilhaft für die Entwicklung von Diagnostika und Therapien. Es ist gezeigt worden (Finch et al., 1997, Am. J. Pathol. 151: 1619-28; Werner, 1998, Cytokine Growth Factor Rev. 9: 153-165), daß wundheilungsrelevante Gene auch bei dermatologischen Erkrankungen, die auf Störungen der Regeneration der Haut beruhen, und allgemein bei regenerativen Prozessen eine entscheidende Rolle spielen. So spielt der Wachstumsfaktor KGF nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten während der Wundheilung, sondern ist auch ein wichtiger Faktor bei der Hyperproliferation der Keratinozyten bei der Schuppenflechte (Psoriasis) und Regenerationsprozessen im Darm (bei Morbus Crohn und ulcerativer colitis).

[0007] Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Polypeptide und/oder diese kodierende Nukleinsäuren zur Verfügung zu stellen, die an Prozessen bei Erkrankungen in Säugetierzellen, insbesondere bei Erkrankungen von Hautzellen und/oder der Wundheilung beteiligt sind, und deren Verwendung die Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung sowie die Identifizierung und Entwicklung von in Zusammenhang mit diesen Erkrankungen wirksamen Pharmazeutika entscheidend verbessert.

[0008] Bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses konnten überraschenderweise Gene identifiziert werden, die bisher nicht mit Diagnose, und/oder Behandlung von Erkrankungen oder bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen in Verbindung gebracht wurden, deren Regulation aber für den Heilungsprozeß essentiell ist und die damit im kausalen Zusammenhang mit Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen stehen. Die Polypeptide dieser Gene gehören nicht zu den bisher bekannten Zielen für die Diagnose - wie beispiels-

weise der Indikation - und/oder Prävention und/oder der Behandlung - wie beispielsweise der Modulation - von Erkrankungen oder für die Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen, so daß sich aus dieser Erfindung völlig neue Therapieansätze ergeben.

5 **[0009]** Die Aufgabe wird daher erfindungsgemäß durch die Verwendung eines oder mehrerer Polypeptide oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 4 und SEQ ID Nr. 7 bis SEQ ID Nr. 9 und SEQ ID Nr. 103 bis SEQ ID Nr. 104 und SEQ ID Nr. 106 oder diese kodierende Nukleinsäuren oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen gelöst.

10 **[0010]** Die genauen biologischen Funktionen der erfindungsgemäß verwendeten Polypeptide der SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 4 und SEQ ID Nr. 7 bis SEQ ID Nr. 9 und SEQ ID Nr. 103 bis SEQ ID Nr. 104 und SEQ ID Nr. 106 sind unbekannt. Bei den Untersuchungen im Rahmen dieser Erfindung konnte zum ersten Mal ein Zusammenhang der vorangehend beschriebenen Polypeptide mit Erkrankungen, beispielsweise Hauterkrankungen, festgestellt werden. Die Accession Numbers der erfindungsgemäß verwendeten Polypeptidsequenzen und ihrer cDNAs sind in Tabelle 2 aufgelistet.

15 **[0011]** Erfindungsgemäß können folgende Polypeptide und/oder diese kodierende Nukleinsäuren verwendet werden:

- MBNL aus der Maus (SEQ ID Nr. 103; GeneBank: AAF72159) oder Mensch (SEQ ID Nr. 1; GeneBank: CAA74155). Zusätzlich kann das Polypeptid KIAA0428 (SEQ ID Nr. 104; trEMBL: 043311) aus dem Menschen, das eine Variante des MBNL (SEQ ID Nr. 1) ist, verwendet werden.
- 20 - Wolf-Hirschhorn Syndrom Candidate 2 Protein aus Maus (SEQ ID Nr. 2; trEMBL: Q9Z1V9) oder Mensch (SEQ ID Nr. 3; trEMBL: 095392). Das dieses Protein kodierende Gen im Menschen liegt in einer 167 kb großen Region im Genom, die kritisch für die genetische Veranlagung für das Wolf-Hirschhorn Syndrom gilt (Wright et al., 1997, Hum. Mol. Genet. 6:317-324).
- 25 - KIAA0494 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 4; Seki et al., 1997, DNA Res. 4:345-349).
- KIAA0614 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 7; GenBank: BAA31589) oder der Maus (SEQ ID Nr. 106).
- KIAA0521 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 8; GenBank: BAA25447).
- KIAA0261 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 9; GenBank: BAA13391)

30 **[0012]** Bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses konnten weitere Gene identifiziert werden, deren bereits bekannte und beschriebene Funktionen bisher nicht mit Hauterkrankungen, beispielsweise bei einer gestörten Wundheilung, in Verbindung gebracht wurden, deren Regulation aber für den Wundheilungsprozeß essentiell ist und die damit erstmals in kausalen Zusammenhang mit Hauterkrankungen, beispielsweise bei einer gestörten Wundheilung, gebracht wurden. Die Polypeptide dieser Gene gehören nicht zu den bisher bekannten Zielen von Therapien von Hauterkrankungen und/oder der Wundheilung, so daß sich aus dieser Erfindung völlig neue Therapieansätze ergeben.

35 **[0013]** Die Aufgabe der Erfindung wird weiterhin durch die Verwendung eines Polypeptids oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 5 bis SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 10 bis SEQ ID Nr. 48, SEQ ID Nr. 55 bis SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94 oder SEQ ID Nr. 105 oder SEQ ID Nr. 109 bis SEQ ID Nr. 114 oder diese kodierende Nukleinsäuren oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung, beispielsweise zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung, von Hauterkrankungen oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen gelöst.

40 **[0014]** Erfindungsgemäß können folgende Polypeptide und/oder diese kodierende Nukleinsäuren verwendet werden:

- 45 - KIAA0585 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 5; Nagase et al., 1998, DNA Res. 5:31-39). Eine verkürzte Variante des Proteins ist aus WO 98/57985 als Protein bekannt, das an den "receptor interacting protein" (RIP; ein Protein, das bei dem Signalweg des Fas-induzierten Zelltods beteiligt ist) bindet. Die Variante ist im Nukleus humaner Zellen lokalisiert.
- 50 - HSPC028 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 6; GenBank: AAD39844) oder der Maus (SEQ ID Nr. 105). Das Polypeptid aus dem Menschen ist bereits aus WO 99/15658 als Protein bekannt, das eine schwache Homologie zu Transkriptionsfaktoren aufweist.
- 55 - Das Protein Calnexin aus Maus (SEQ ID Nr. 10) oder Mensch (SEQ ID Nr. 11), das in ruhenden und sich ausdifferenzierenden Zellen negativ reguliert wird (Honore et al., 1994, Electrophoresis 15:482-90; Olsen et al., 1995, Electrophoresis 16:2241-8).

EP 1 114 862 A2

- Das CREB-binding protein (CBP) aus Maus (SEQ ID Nr. 12) oder Mensch (SEQ ID Nr. 13), welches - wie das in der US 5,658,784 beschriebene und eng verwandte Gen für p300 - als Coaktivator für eine Vielzahl von an der Wachstumskontrolle und Differenzierung beteiligten Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel GATA-1, p53 und E2F beschrieben ist (Blobel et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:2061-6).
- Das mas Onkogen aus Maus (SEQ ID Nr. 14) oder das homologe MRG aus Mensch (SEQ ID Nr. 15) (Monnot et al., 1991, Mol. Endocrinol. 5:1477-1487; Metzger et al., 1995, FEBS Lett. 357:27-32), das in der US 5,320,941 im Zusammenhang mit einem Verfahren zur Behandlung von Tumoren beschrieben wird. Zusätzlich zu dem bekannten Protein aus der Maus kann auch das in dieser Arbeit erstmals erwähnte eng verwandten Polypeptid mit abweichender Sequenz verwendet werden (SEQ ID Nr. 109). Die cDNA Sequenz, die für das erfindungsgemäß verwendete Polypeptid kodiert, ist im Sequenzprotokoll gemäß SEQ ID Nr. 120 angegeben.
- Das aus der JP 3254680 bekannte acylamino acid-releasing enzyme aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 16), das in Tumorzellen aktiviert wird (Schoenberger et al., 1986, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 24: 375-8).
- Das in akuten promyelozytischen Leukämiezellen identifizierte und an der Zellreifung beteiligte Protein JEM-1 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 17) (Tong et al., 1998, Leukemia 12:1733-40). Zusätzlich können die in dieser Arbeit erstmals erwähnten eng Verwandten Polypeptide aus Mensch (SEQ ID Nr. 110) oder Maus (SEQ ID Nr. 111 und SEQ ID Nr. 112) verwendet werden, deren kodierende Nukleinsäuren im Sequenzprotokoll gemäß SEQ ID Nr. 121 (Mensch) und SEQ ID Nr. 122 und SEQ ID Nr. 123 (Maus) angegeben sind.
- Das Cardiac Ankyrin Repeat Protein (CARP/MARP) aus Maus (SEQ ID Nr. 18) oder Mensch (SEQ ID Nr. 19), das für die Entwicklung des Herzmuskels entscheidend ist (Zou et al., 1997, Development 124:793-804). Zusätzlich zu der bekannten Sequenz aus der Maus kann auch das in dieser Arbeit erstmals erwähnte Polypeptid aus der Maus (SEQ ID Nr. 113) mit abweichender Sequenz verwendet werden. Die Sequenz der dieses Polypeptid kodierenden Nukleinsäure ist im Sequenzprotokoll gemäß SEQ ID Nr. 124 angegeben.
- Der Transkriptionsfaktor Checkpoint suppressor 1 (CHES1) aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 20), der verschiedene Mutationen in *S. cerevisiae* in Zusammenhang mit der DNA-Reparatur suprimiert und für den eine Funktion bei der Zell-Zyklus-Kontrolle vermutet wird (Pati et al., 1997, Mol. Cell. Biol. 17:3037-46).
- Das kleine GTP Bindeprotein RAB2 aus Maus (SEQ ID Nr. 21) oder Mensch (SEQ ID Nr. 22), das eine wichtige Rolle bei der Neuronalentwicklung spielt (Ayala et al., 1990, Neuron 4:797-805).
- Das Nukleoporin-Precursor Protein Nup98-Nup96 aus dem Menschen (SEQ ID Nr. 23), aus dem durch proteolytische Prozessierung in vivo die Nukleoporine Nup96 und Nup98 entstehen (Fontoura et al., 1999, J. Cell Biol. 144: 1097-1112). Für Nup98 ist eine Funktion bei akuter Myeolideukämie (AML) beschrieben ist und in funktionellem Zusammenhang mit CBP und p300 steht (Kasper et al., 1999, Mol. Cell. Biol. 19:764-76).
- Der Ribonuclease L Inhibitor (Mu-RLI) aus Maus (SEQ ID Nr. 24) oder Mensch (SEQ ID Nr. 25), der in Zusammenhang mit der Ribonuclease L eine wichtige Rolle bei der antiviralen und antiproliferativen Funktion von Interferonen spielt und gewebespezifisch reguliert wird (Benoit et al., 1998, Gene 209:149-56). Zusätzlich zu den bisher bekannten Polypeptiden von Mensch (Bisbal et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13308-17) und Maus (De Coignac et al., 1998, Gene 209:149-56) können auch die in dieser Arbeit erstmals erwähnten eng verwandten Polypeptide mit abweichender Sequenz verwendet werden (SEQ ID Nr. 27 und SEQ ID Nr. 26). Die Sequenzen der diese Polypeptidvarianten kodierenden Nukleinsäuren sind im Sequenzprotokoll unter SEQ ID Nr. 118 und SEQ ID Nr. 117 aufgelistet.
- Die p68 Helikase aus Maus (SEQ ID Nr. 28) oder Mensch (SEQ ID Nr. 29), die als im Zellkern lokalisierte DNA oder RNA-Helikase beschrieben ist und an der für das Zellwachstum nötigen Replikation, Transkription oder RNA-Prozessierung beteiligt sein könnte (Ford et al., 1988, Nature 332:736-8). Zusätzlich zu der bekannten Polypeptidvariante aus der Maus (SEQ ID Nr. 28) (Lemaire und Heinlein, 1993, Life Sci. 52: 917-26) kann auch das in dieser Arbeit erstmals erwähnte eng verwandte Polypeptid mit abweichender Sequenz verwendet werden (SEQ ID Nr. 30). Die Sequenz der diese Polypeptidvariante kodierenden Nukleinsäure ist im Sequenzprotokoll unter SEQ ID Nr. 119 aufgelistet.
- Das Keratin assoziierte Protein mKAP13 (auch PMG-1) (SEQ ID Nr. 31) und das homologe Protein PMG-2 (SEQ ID Nr. 32) aus der Maus. Das PMG-1 Transkript wird hautspezifisch in der keratogenen Zone der Cortikalzellen

der Haarfollikel exprimiert und ist spezifisch für die Keratinisierung der kortikalen Zellige im Maushaar ist (Aoki et al., 1998, J. Invest. Dermatol. 111:804-9). Das ebenfalls in wachsenden Haarfollikeln exprimierte eng verwandte PMG-2 wurde als Protein beschrieben, das zusammen mit PMG-1 an der Differenzierung aller Epithelzellen beteiligt ist, die epidermalen Anhänge bilden (Kuhn et al., 1999, Mech. Dev 86:193-196). Zusätzlich zu dem bekannten Polypeptid aus der Maus können auch die in dieser Arbeit erstmals erwähnten Polypeptide aus dem Menschen verwendet werden (SEQ ID Nr. 55 (Beispiel 7) und SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94). Die Nukleinsäuren, die für die vorangehend beschriebenen humanen Polypeptide gemäß SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94 kodieren, sind im Sequenzprotokoll gemäß einer SEQ ID Nr. 95 bis SEQ ID Nr. 100 aufgeführt.

- Das an der Apoptose beteiligte Protein MA-3 aus Maus (SEQ ID Nr. 33) oder Mensch (SEQ ID Nr. 34) (Matsuhashi et al., 1997, Res. Commun. Biochem. Cell Mol. Biol. 1:109-120; Shibahara et al., 1995, Gene 166:297-301). Zusätzlich zu dem bekannten Polypeptid aus dem Menschen kann auch das in dieser Arbeit erhaltene Polypeptid aus dem Menschen verwendet werden (SEQ ID Nr. 58). Die Sequenz der diese Polypeptidvariante kodierenden Nukleinsäure ist im Sequenzprotokoll unter SEQ ID Nr. 116 aufgelistet.

- Das antiproliferative Protein BTG1 aus Maus (SEQ ID Nr. 35) oder Mensch (SEQ ID Nr. 36), für das eine hohe Expression in absterbenden Zellen und eine Funktion bei der Regulation des Zellstatus von fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen beschrieben ist (Corjay et al., 1998, Lab. Invest. 78:847-58).

- Das in der Epidermis weit verbreitet exprimierte CD9 aus Maus (SEQ ID Nr. 37) oder Mensch (SEQ ID Nr. 38), das mit beta 1 Integrinen Komplexe bildet und für das eine Rolle bei der Regulation der Motilität und Differenzierung von Keratinozyten vermutet wird (Jones et al., 1996, Cell Adhes. Commun. 4:297-305).

- Die Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) aus Maus (SEQ ID Nr. 39) oder Mensch (SEQ ID Nr. 40), die durch den nuclear factor 1 (NF1) reguliert wird und an der Differenzierung von Präadipocyten zu Adipocyten beteiligt ist (Singh und Ntambi, 1998, Biochim. Biophys. Acta 1398:148-56).

- Das an der fokalen Adhäsion von Fibroblasten beteiligte Protein Syndecan 4 (Ryudocan) aus Maus (SEQ ID Nr. 41) oder Mensch (SEQ ID Nr. 42), das als Transmembran-Adhäsionskomponente beschrieben ist (Woods und Couchman, 1994, Mol. Biol. Cell., 5:183-92).

- Das zu der Klasse der E2A basischen Helix-Loop-Helix Transkriptionsfaktoren gehörende Protein ALF1 aus Maus (SEQ ID Nr. 43) oder Mensch (SEQ ID Nr. 44), das das Wachstum von Mausfibroblasten reguliert (Loveys et al., 1996, Nucleic. Acids Res. 24:2813-20).

- Die potentiell prenylierte Protein Tyrosinphosphatase (PRL) aus Maus (SEQ ID Nr. 45) oder Mensch (SEQ ID Nr. 46), die in Zusammenhang mit der Signaltransduktion in der sich regenerierenden Leber und dem Muskelwachstum insbesondere des Herzens beschrieben ist (Zeng et al., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun. 244:421-7).

- Nuclear factor (NF1-B) aus Maus (SEQ ID Nr. 47) oder Mensch (SEQ ID Nr. 48), der in Zusammenhang mit alternativem splicing beschrieben ist und dessen Funktion bei der Onkogenese in Huhn-Fibroblasten untersucht wurde (Schoor et al., 1995, Cell Growth Differ. 6:219-27). Zusätzlich zu der angegebenen Polypeptidsequenz von NF1-B aus Mensch (SEQ ID Nr. 48) kann die ebenfalls im Sequenzprotokoll angegebene, leicht abweichende Polypeptidsequenz aus Mensch (SEQ ID Nr. 114) verwendet werden.

- Die Cystein Proteinase Cathepsin Z aus Maus (SEQ ID Nr. 56) oder Mensch (SEQ ID Nr. 57), für die eine Teilnahme am Tumorwachstum vermutet wird (Santamaria et al., 1998, J. Biol. Chem. 273:16818-23).

[0015] Für keines dieser Polypeptide oder deren kodierende Nukleinsäuren wurde bisher ein Zusammenhang mit Hauterkrankungen, beispielsweise bei einer gestörten Wundheilung, beschrieben oder nahegelegt. Es war daher unerwartet, daß diese Verbindungen erfindungsgemäß verwendet werden können. Die Accession Numbers der erfindungsgemäß verwendeten Polypeptide und ihrer cDNAs sind in Tabelle 3 aufgeführt.

[0016] Die Aufgabe der Erfindung wird weiterhin durch die Verwendung mindestens einer Nukleinsäure der SEQ ID Nr. 49 oder SEQ ID Nr. 50 oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung, beispielsweise zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung, von Hauterkrankungen oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen gelöst.

[0017] Die erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäure sind:

- Die Nukleinsäure für den sogenannten Steroid Receptor Coaktivator aus Maus (SEQ ID Nr. 49) oder Mensch (SEQ ID Nr. 50), dessen mRNA nicht translatiert wird und als RNA funktionell ist. Die Steroid Receptor Coaktivator wird als lediglich in Zusammenhang mit Steroidhormon-Rezeptoren aktiv beschrieben (Steroid Receptor Coaktivator: Lanz et al., 1999, Cell 97:17-27). Ein Zusammenhang mit Hauterkrankungen war bisher unbekannt.

5

[0018] Für keine dieser Nukleinsäuren wurde bisher ein Zusammenhang mit Hauterkrankungen, beispielsweise bei einer gestörten Wundheilung, beschrieben oder nahegelegt. Es war daher unerwartet, daß diese Verbindungen erfindungsgemäß verwendet werden können. Die Accession Numbers der erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren sind in Tabelle 3 aufgeführt.

10

[0019] Bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses konnten zusätzlich Gene identifiziert werden, deren bereits bekannte und beschriebene Funktionen bisher nicht mit der Wundheilung in Verbindung gebracht wurden, deren Regulation aber für den Wundheilungsprozeß essentiell ist und die damit erstmals in kausalen Zusammenhang mit der Wundheilung gebracht wurden. Die Polypeptide dieser Gene gehören nicht zu den bisher bekannten Zielen von Therapien in Zusammenhang mit der krankhaften Veränderung der Wundheilung, so daß sich aus dieser Erfindung völlig neue Therapieansätze ergeben.

15

[0020] Die Aufgabe der Erfindung wird daher zusätzlich durch die Verwendung mindestens eines Polypeptids oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 51 bis SEQ ID Nr. 54 oder SEQ ID Nr. 101 bis SEQ ID Nr. 102 oder dieses kodierende Nukleinsäure oder Varianten davon zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen oder zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung bei der Wundheilung gelöst.

20

[0021] Erfindungsgemäß können folgende Polypeptide und/oder diese kodierende Nukleinsäuren verwendet werden:

25

- Die SR calcium ATPase (SERCA) der Maus (SEQ ID Nr. 51) oder des Menschen (SEQ ID Nr. 52), die in Zusammenhang mit dem Muskelwachstum des Herzens beschrieben ist (Baker et al., 1998, Nucleic Acids Res., 26: 1092-8). Weiterhin ist ein Zusammenhang von SERCA mit Darier's disease, einer Hautkrankheit beschrieben worden (Sakuntabhai et al., 1999, Nat. Genet. 21: 271-7).

30

- Das bei entzündlicher Dermatoe nach Läsionen der Haut exprimierte Protein Calgranulin (MRP8) der Maus (SEQ ID Nr. 53) oder des Menschen (SEQ ID Nr.54), (Kelly et al., 1989, J. Pathol. 159:17-21), dessen Beteiligung an der Wundheilung bisher auch unbekannt war.

35

- Das aus DE 198 13 839, US 5,776,348 und US 5,614,397 bekannte Calciumbindende Protein MRP-14 aus Maus (SEQ ID Nr. 101) oder Mensch (SEQ ID Nr. 102) (Odink et al., 1987, Nature 330 :80-82 ; Lagasse und Weissman, 1992, Blood 79:1907-1915). Das Protein bildet Heterodimere mit MRP8 und ist in Makrophagen in akut entzündeten Geweben hochreguliert (Sorg, 1992, Behring Inst. Mitt. 91:126-137). Außerdem wurden erhöhte Mengen an MRP-14 in der Epidermis von Patienten mit Lichen planus, Lupus erythematosus und Psoriasis vulgaris beobachtet (Kunz et al., Arch. Dermatol. Res. 284:386-390). Das Heterodimer MRP8/MRP14 bindet Fettsäuren, insbesondere Arachidonsäure mit hoher Spezifität, während die Monomere keine Bindeaktivität zeigen (Kerkhoff et al., 1999, J. Biol. Chem., 274: 32672-32679). Zusätzlich zu der Rolle in inflammatorischen Prozessen konnte hier erstmals eine Funktion von MRP-8 und/oder MRP-14 in Differenzierungsprozessen von Keratinozyten während der Wundheilung nachgewiesen werden.

40

Für keines dieser Polypeptide oder diese kodierende Nukleinsäuren wurde bisher ein Zusammenhang mit der Wundheilung beschrieben oder nahegelegt. Es war daher unerwartet, daß diese Polypeptide erfindungsgemäß verwendet werden können. Die Accession Numbers der vorangehend beschriebenen Polypeptide und ihrer cDNAs sind in Tabelle 4 aufgeführt.

45

[0022] Die erfindungsgemäß verwendeten Polypeptide können weiterhin dadurch gekennzeichnet sein, daß diese synthetisch hergestellt werden. So kann das gesamte Polypeptid oder Teile davon zum Beispiel mit Hilfe der klassischen Synthese (Merrifield-Technik) synthetisiert werden. Teile der vorangehend beschriebenen Polypeptide eignen sich insbesondere zur Gewinnung von Antisera (siehe Beispiel 11), mit deren Hilfe geeignete Genexpressionsbanken durchsucht werden können, um so zu weiteren funktionellen Varianten eines erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptids zu gelangen.

50

[0023] Der Begriff "Varianten" eines Polypeptids im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt auch funktionell aktive Varianten. Unter funktionell aktiven Varianten sind Polypeptide zu verstehen, die beispielsweise wie die erfindungsgemäß verwendeten Polypeptiden während Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder bei regenerativen Prozessen der Haut, insbesondere jedoch bei Wundheilungsstörung, reguliert werden und/oder Strukturmerkmale der Polypeptide aufweisen. Unter dem Begriff "Regulation" wird beispielsweise die Erhöhung oder Erniedrigung der Menge der Polypeptide oder diese kodierende Nukleinsäure verstanden, wobei diese Änderung beispielsweise auf transkrip-

55

tioneller Ebene stattfinden kann.

[0024] Zu funktionell aktiven Varianten zählen beispielsweise auch Polypeptide, die von Nukleinsäuren kodiert werden, die aus nicht-wundheilungsspezifischen Gewebe, z. B. Embryonalgewebe, isoliert werden, jedoch nach Expression in einer an der Wundheilung beteiligten Zelle die bezeichneten Funktionen besitzen.

5 **[0025]** Varianten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind auch Polypeptide, die eine Sequenzhomologie, insbesondere eine Sequenzidentität, von ca. 70%, vorzugsweise ca. 80%, insbesondere ca. 90%, vor allem ca. 95% zu dem Polypeptid mit der Aminosäuresequenz gemäß einer der SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 48, SEQ ID Nr. 51 bis SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94, SEQ ID Nr. 101 bis SEQ ID Nr. 106 oder SEQ ID Nr. 109 bis SEQ ID Nr. 114 aufweisen. Beispiele solcher Varianten, die auch funktionell aktiv sein können, sind demnach die entsprechenden
10 Polypeptide, die aus anderen Organismen als dem Menschen bzw. der Maus, vorzugsweise aus nicht-menschlichen Säugetieren wie z. B. Affen, Schweinen und Ratten stammen. Andere Beispiele sind Polypeptide, die durch unterschiedliche Allele des Gens, in verschiedenen Individuen oder in verschiedenen Organen eines Organismus kodiert werden (siehe Beispiel 6).

15 **[0026]** Varianten des Polypeptids können auch Teile des erfindungsgemäß verwendeten Polypeptids mit mindestens 6 Aminosäuren Länge, vorzugsweise mit mindestens 8 Aminosäure Länge, insbesondere mit mindestens 12 Aminosäure Länge sein. Umfaßt sind auch Deletionen des Polypeptids im Bereich von ca. 1-60, vorzugsweise von ca. 1-30, insbesondere von ca. 1-15, vor allem von ca. 1-5 Aminosäuren. Beispielsweise kann die erste Aminosäure Methionin fehlen, ohne daß die Funktion des Polypeptids wesentlich verändert wird.

20 **[0027]** Der Begriff "kodierende Nukleinsäure" bezieht sich auf eine DNA-Sequenz, die für ein isolierbares bioaktives erfindungsgemäß verwendbares Polypeptid oder einen Precursor kodiert. Das Polypeptid kann durch eine Sequenz in voller Länge oder jeden Teil der kodierenden Sequenz kodiert werden, solange die spezifische, beispielsweise enzymatische Aktivität erhalten bleibt.

25 **[0028]** Es ist bekannt, daß kleine Veränderungen in der Sequenz der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren vorhanden sein können, zum Beispiel durch die Degenerierung des genetischen Codes, oder daß nicht translatierte Sequenzen am 5' und/oder 3'-Ende der Nukleinsäure angehängt sein können, ohne daß dessen Aktivität wesentlich verändert wird. Diese Erfindung umfaßt deshalb auch sogenannte "Varianten" der vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren.

30 **[0029]** Mit dem Begriff "Varianten" sind alle DNA-Sequenzen bezeichnet, die komplementär zu einer DNA-Sequenz sind, die unter stringenten Bedingungen mit der Referenzsequenz hybridisieren und für ein Polypeptid kodieren, das eine ähnliche Aktivität aufweist, wie das von der Referenzsequenz kodierte Polypeptid.

[0030] Unter "stringenten Hybridisierungsbedingungen" sind solche Bedingungen zu verstehen, bei denen eine Hybridisierung bei 60°C in 2,5 x SSC-Puffer, gefolgt von mehreren Waschschritten bei 37°C in einer geringeren Pufferkonzentration erfolgt und stabil bleibt.

35 **[0031]** Varianten der Nukleinsäuren können auch Teile der erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren mit mindestens 8 Nukleotiden Länge, vorzugsweise mit mindestens 18 Nukleotiden Länge, insbesondere mit mindestens 24 Nukleotiden Länge.

40 **[0032]** Bevorzugterweise handelt es sich bei den erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren um DNA oder RNA, vorzugsweise eine DNA, insbesondere eine doppelsträngige DNA. Weiterhin kann die Sequenz der Nukleinsäuren dadurch gekennzeichnet sein, daß sie mindestens ein Intron und/oder eine polyA-Sequenz aufweist. Die erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren können auch in Form ihrer antisense-Sequenz verwendet werden.

[0033] Für die Expression des betreffenden Gens ist im allgemeinen eine doppelsträngige DNA bevorzugt, wobei der für das Polypeptid kodierende DNA-Bereich besonders bevorzugt ist. Dieser Bereich beginnt mit dem ersten in einer Kozak Sequenz (Kozak, 1987, Nucleic. Acids Res. 15:8125-48) liegenden Start-Codon (ATG) bis zum nächsten Stop-Codon (TAG, TGA bzw. TAA), das im gleichen Leseraster zum ATG liegt.

45 **[0034]** Eine weitere Verwendung der erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuresequenzen ist die Konstruktion von anti-sense Oligonukleotiden (Zheng und Kemeny, 1995, Clin. Exp. Immunol. 100:380-2; Nellen und Lichtenstein, 1993, Trends Biochem. Sci. 18:419-23; Stein, 1992, Leukemia 6:967-74) und/oder Ribozymen (Amarzguioui, et al. 1998, Cell. Mol. Life Sci. 54:1175-202; Vaish, et al., 1998, Nucleic Acids Res. 26:5237-42; Persidis, 1997, Nat. Biotechnol. 15:921-2; Couture und Stinchcomb, 1996, Trends Genet. 12:510-5). Mit anti-sense Oligonukleotiden kann man die Stabilität der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure verringern und/oder die Translation der vorangehend
50 beschriebenen Nukleinsäure inhibieren. So kann beispielsweise die Expression der entsprechenden Gene in Zellen sowohl in vivo als auch in vitro verringert werden. Oligonukleotide können sich daher als Therapeutikum eignen. Diese Strategie eignet sich beispielsweise auch für Haut, epidermale und dermale Zellen, insbesondere, wenn die antisense Oligonukleotide mit Liposomen komplexiert werden (Smyth et al., 1997, J. Invest. Dermatol. 108:523-6; White et al., 1999, J. Invest. Dermatol. 112:699-705; White et al., 1999, J. Invest. Dermatol. 112:887-92). Für die Verwendung als
55 Sonde oder als "antisense" Oligonukleotid ist eine einzelsträngige DNA oder RNA bevorzugt.

[0035] Weiterhin kann zur Durchführung der Erfindung eine Nukleinsäure verwendet werden, die synthetisch hergestellt worden ist. So kann die erfindungsgemäß verwendete Nukleinsäure beispielsweise chemisch anhand der in

den Figuren 4 bis 6 beschriebenen DNA Sequenzen und/oder anhand der in diesen Figuren ebenfalls beschriebenen Proteinsequenzen unter Heranziehen des genetischen Codes z. B. nach der Phosphotriester-Methode synthetisiert werden (siehe z. B. Uhlmann, E. & Peyman, A. (1990) Chemical Reviews, 90, 543-584, No. 4).

5 **[0036]** Oligonukleotide werden in der Regel schnell durch Endo- oder Exonukleasen, insbesondere durch in der Zelle vorkommende DNasen und RNasen, abgebaut. Deshalb ist es vorteilhaft, die Nukleinsäure zu modifizieren, um sie gegen den Abbau zu stabilisieren, so daß über einen langen Zeitraum eine hohe Konzentration der Nukleinsäure in der Zelle beibehalten wird (Beigelman et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3989-94; Dudycz, 1995, WO9511910; Macadam et al., 1998, WO9837240; Reese et al., 1997, WO9729116). Typischerweise kann eine solche Stabilisierung durch die Einführung von einer oder mehrerer Internukleotid-Phosphorgruppen oder durch die Einführung einer oder
10 mehrerer Nicht-Phosphor-Internukleotide, erhalten werden.

[0037] Geeignete modifizierte Internukleotide sind in Uhlmann und Peymann (1990 Chem. Rev. 90, 544) zusammengefaßt (siehe auch Beigelman et al., 1995 Nucleic Acids Res. 23: 3989-94; Dudycz, 1995, WO 95/11910; Macadam et al., 1998, WO 98/37240; Reese et al., 1997, WO 97/29116). Modifizierte Internukleotid-Phosphatreste und/oder Nicht-Phosphorbrücken in einer Nukleinsäure, die bei einer der erfindungsgemäßen Verwendungen eingesetzt werden können, enthalten zum Beispiel Methylphosphonat, Phosphorothioat, Phosphoramidat, Phosphorodithioat, Phosphatester, während Nicht-Phosphor-Internukleotid-Analoga, beispielsweise Siloxanbrücken, Carbonatbrücken, Carboxymethyl-
15 ester, Acetamidatbrücken und/oder Thioetherbrücken enthalten. Es ist auch beabsichtigt, daß diese Modifizierung die Haltbarkeit einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die bei einer der erfindungsgemäßen Verwendungen eingesetzt werden kann, verbessert.

20 **[0038]** In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden die erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren zur Herstellung eines Vektors, vorzugsweise in Form eines shuttle Vektors, Phagemids, Cosmids, Expressionsvektors oder gentherapeutisch wirksamen Vektors verwendet. Weiterhin können unter Verwendung der vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren knock-out Genkonstrukte oder Expressionsskassetten hergestellt werden.

[0039] So kann die erfindungsgemäß verwendete Nukleinsäure in einem Vektor vorzugsweise in einem Expressionsvektor oder gentherapeutisch wirksamen Vektor enthalten sein. Vorzugsweise enthält der gentherapeutisch wirksame Vektor wund- bzw. hautspezifische regulatorische Sequenzen, die funktionell mit der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure verbunden sind.

[0040] Die Expressionsvektoren können prokaryotische oder eukaryotische Expressionsvektoren sein. Beispiele für prokaryotische Expressionsvektoren sind für die Expression in *E. coli* z.B. die Vektoren pGEM oder pUC-Derivate und für eukaryotische Expressionsvektoren für die Expression in *Saccharomyces cerevisiae* z. B. die Vektoren p426Met25 oder p426GAL1 (Mumberg et al. (1994) Nucl. Acids Res., 22, 5767-5768), für die Expression in Insektenzellen z. B. *Baculovirus*-Vektoren wie in EP-B1-0 127 839 oder EP-B1-0 549 721 offenbart, und für die Expression in Säugerzellen z. B. die Vektoren Rc/CMV und Rc/RSV oder SV40-Vektoren, welche alle allgemein erhältlich sind.

[0041] Im allgemeinen enthalten die Expressionsvektoren auch für die jeweilige Wirtszelle geeignete Promotoren, wie z. B. den trp-Promotor für die Expression in *E. coli* (siehe z. B. EP-B1-0 154 133), den Met 25, GAL 1 oder ADH2-Promotor für die Expression in Hefen (Russel et al. (1983), J. Biol. Chem. 258, 2674-2682; Mumberg, supra), den Baculovirus-Polyhedrin-Promotor, für die Expression in Insektenzellen (siehe z. 13. EP-B1-0 127 839). Für die Expression in Säugetierzellen sind beispielsweise Promotoren geeignet, die eine konstitutive, regulierbare, gewebsspezifische, zellzyklusspezifische oder metabolischspezifische Expression in eukaryotischen Zellen erlauben. Regulierbare Elemente gemäß der vorliegenden Erfindung sind Promotoren, Aktivatorsequenzen, Enhancer, Silencer und/oder Repressorsequenzen.

[0042] Beispiel für geeignete regulierbare Elemente, die konstitutive Expression in Eukaryonten ermöglichen, sind Promotoren, die von der RNA Polymerase III erkannt werden oder virale Promotoren, CMV-Enhancer, CMV-Promotor (siehe auch Beispiel 13), SV40 Promotor oder LTR-Promotoren z. B. von MMTV (mouse mammary tumour virus; Lee et al. (1981) Nature 214, 228-232) und weitere virale Promotor- und Aktivatorsequenzen, abgeleitet aus beispielsweise HBV, HCV, HSV, HPV, EBV, HTLV oder HIV.

[0043] Beispiele für regulierbare Elemente, die induzierbare Expression in Eukaryonten ermöglichen, sind der Tetracyclinoperator in Kombination mit einem entsprechenden Repressor (Gossen M. et al. (1994) Curr. Opin. Biotechnol. 5, 516-20).

50 **[0044]** Vorzugsweise erfolgt die Expression von wundheilungsrelevanten Genen unter der Kontrolle von gewebspezifischen Promotoren, wobei hautspezifische Promotoren wie beispielsweise der humane K10 Promotor (Bailleul et al., 1990, Cell 62: 697-708), der humane K14 Promotor (Vassar et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1563-67) oder der bovine Cytokeratin IV Promotor (Fuchs et al., 1988; The biology of wool and hair (Hrsg.: G.E. Rogers, et al.), S. 287-309. Chapman und Hall, London/New York) besonders zu bevorzugen sind.

55 **[0045]** Weitere Beispiele für regulierbare Elemente, die gewebsspezifische Expression in Eukaryonten ermöglichen, sind Promotoren oder Aktivatorsequenzen aus Promotoren oder Enhancern von solchen Genen, die für Proteine kodieren, die nur in bestimmten Zelltypen exprimiert werden.

[0046] Beispiele für regulierbare Elemente, die zellzyklusspezifische Expression in Eukaryonten ermöglichen, sind

Promotoren folgender Gene: *cdc25*, *Cyclin A*, *Cyclin E*, *cdc2*, *E2F*, *B-myb* oder *DHFR* (Zwicker J. und Müller R. (1997) Trends Genet. 13, 3-6).

[0047] Beispiele für regulierbare Elemente, die metabolischspezifische Expression in Eukaryonten ermöglichen, sind Promotoren, die durch Hypoxie, durch Glukosemangel, durch Phosphatkonzentration oder durch Hitzeschock reguliert werden.

[0048] Um die Einführung von erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäuren und damit die Expression des Polypeptids in einer eu- oder prokaryotischen Zelle durch Transfektion, Transformation oder Infektion zu ermöglichen, kann die Nukleinsäure als Plasmid, als Teil eines viralen oder nicht-viralen Vektors vorliegen. Als virale Vektoren eignen sich hierbei besonders: Baculoviren, Vakziniaviren, Adenoviren, adenoassoziierte Viren und Herpesviren. Als nicht-virale Vektoren eignen sich hierbei besonders: Virosomen, Liposomen, kationische Lipide, oder poly-Lysin konjugierte DNA.

[0049] Beispiele von gentherapeutisch wirksamen Vektoren sind Virusvektoren, beispielsweise Adenovirusvektoren oder retroviralen Vektoren (Lindemann et al., 1997, Mol. Med. 3: 466-76; Springer et al., 1998, Mol. Cell. 2: 549-58). Eukaryotische Expressionsvektoren eignen sich in isolierter Form für die gentherapeutische Anwendung, da nackte DNA bei topischer Applikation in Hautzellen eindringen kann (Hengge et al., 1996, J. Clin. Invest. 97: 2911-6; Yu et al., 1999, J. Invest. Dermatol. 112: 370-5).

[0050] Gentherapeutisch wirksame Vektoren lassen sich auch dadurch erhalten, daß man die erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäure mit Liposomen komplexiert, da damit eine sehr hohe Transfektionseffizienz, insbesondere von Hautzellen, erreicht werden kann (Alexander und Akhurst, 1995, Hum. Mol. Genet. 4: 2279-85). Bei der Lipofektion werden kleine unilamellare Vesikel aus kationischen Lipiden durch Ultraschallbehandlung der Liposomensuspension hergestellt. Die DNA wird ionisch auf der Oberfläche der Liposomen gebunden, und zwar in einem solchen Verhältnis, daß eine positive Nettoladung verbleibt und die Plasmid-DNA zu 100% von den Liposomen komplexiert wird. Neben den von Felgner et al. (1987, supra) eingesetzten Lipidmischungen DOTMA (1,2-Dioleoyloxypropyl-3-trimethylammoniumbromid) und DPOE (Dioleoylphosphatidylethanolamin) wurden inzwischen zahlreiche neue Lipidformulierungen synthetisiert und auf ihre Effizienz der Transfektion verschiedener Zelllinien getestet (Behr, J.P. et al. (1989), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 6982-6986; Felgner, J.H. et al. (1994) J. Biol. Chem. 269, 2550-2561; Gao, X. & Huang, L. (1991), Biochim. Biophys. Acta 1189, 195-203). Beispiele der neuen Lipidformulierungen sind DOTAP N-[1-(2,3-Dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammoniummethylsulfat oder DOGS (TRANSFECTAM; Dioctadecylamidoglycylspermin). Hilfsstoffe, die den Transfer von Nukleinsäuren in die Zelle erhöhen, können beispielsweise Proteine oder Peptide, die an DNA gebunden sind oder synthetische Peptid-DNA-Moleküle, die den Transport der Nukleinsäure in den Kern der Zelle ermöglichen, sein (Schwartz et al. (1999) Gene Therapy 6, 282; Branden et al. (1999) Nature Biotech. 17, 784). Hilfsstoffe umfassen auch Moleküle, die die Freisetzung von Nukleinsäuren in das Cytoplasma der Zelle ermöglichen (Planck et al. (1994) J. Biol. Chem. 269, 12918; Kichler et al. (1997) Bioconj. Chem. 8, 213) oder beispielsweise Liposomen (Uhlmann und Peymann (1990) supra). Eine andere besonders geeignete Form von gentherapeutischen Vektoren läßt sich dadurch erhalten, daß man die erfindungsgemäß verwendeten Nukleinsäure auf Goldpartikeln aufbringt und diese mit Hilfe der sogenannten "Gene Gun" in Gewebe, bevorzugt in die Haut, oder Zellen schießt (Beispiel 13; Wang et al., 1999, J. Invest. Dermatol., 112:775-81, Tuting et al., 1998, J. Invest. Dermatol. 111:183-8).

[0051] Eine weitere Form eines gentherapeutisch wirksamen Vektors läßt sich durch das Einbringen von "nackten" Expressionsvektoren in eine biokompatible Matrix, beispielsweise eine Kollagenmatrix, herstellen. Diese Matrix kann in Wunden eingebracht werden, um die einwandernden Zellen mit dem Expressionsvektor zu transfizieren und die erfindungsgemäß verwendeten Polypeptide in den Zellen zu exprimieren (Goldstein und Banadio, US 5,962,427).

[0052] Für die gentherapeutische Anwendung der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure ist es auch von Vorteil, wenn der Teil der Nukleinsäure, der für das Polypeptid kodiert, ein oder mehrere nicht kodierende Sequenzen einschließlich Intronsequenzen, vorzugsweise zwischen Promotor und dem Startcodon des Polypeptids, und/oder eine polyA-Sequenz, insbesondere die natürlich vorkommende polyA-Sequenz oder eine SV40 Virus polyA-Sequenz, vor allem am 3'-Ende des Gens enthält, da hierdurch eine Stabilisierung der mRNA erreicht werden kann (Jackson, R. J. (1993) Cell 74, 9-14 und Palmiter, R. D. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 478-482).

[0053] Knock-out Genkonstrukte sind dem Fachmann zum Beispiel aus den US-Patenten 5,625,122; US 5,698,765; US 5,583,278 und US 5,750,825 bekannt.

[0054] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Wirtszelle, insbesondere eine Hautzelle, die mit einem erfindungsgemäßen Vektor oder einem knock-out Genkonstrukt transformiert ist. Wirtszellen können sowohl prokaryotische als auch eukaryotische Zellen sein, Beispiele für prokaryotische Wirtszellen sind *E. coli* und für eukaryotische Zellen *Saccharomyces cerevisiae* oder Insektenzellen.

[0055] Ein besonders bevorzugte transformierte Wirtszelle ist eine transgene embryonale nichtmenschliche Stammzelle, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ein erfindungsgemäßes knock-out Genkonstrukt oder eine erfindungsgemäße Expressionskassette umfaßt. Verfahren zur Transformation von Wirtszellen und/oder Stammzellen sind dem Fachmann gut bekannt und umfassen zum Beispiel Elektroporation oder Mikroinjektion.

[0056] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein transgenes nichtmenschliches Säugetier, dessen Genom ein

vorangehend beschriebenes knock-out Genkonstrukt oder eine vorangehend beschriebene Expressionskassette umfaßt. Transgene Tiere zeigen im allgemeinen eine gewebespezifisch erhöhte Expression der Nukleinsäuren und/oder Polypeptide und lassen sich zur Analyse von Wundheilungsstörungen verwenden. So weist beispielsweise eine Activin A transgene Maus eine verbesserte Wundheilung auf (Munz et al., 1999, EMBO J. 18:5205-15) während eine transgene Maus mit dominant negativem KGF Rezeptor eine verzögerte Wundheilung aufweist (Werner et al., 1994, Science 266:819-22).

[0057] Verfahren zur Herstellung von transgenen Tieren, insbesondere der Maus, sind dem Fachmann ebenfalls aus der DE 196 25 049 und den US 4,736,866; US 5,625,122; US 5,698,765; US 5,583,278 und US 5,750,825 bekannt und umfassen transgene Tiere, die beispielsweise über direkte Injektion von Expressionsvektoren (s.o.) in Embryonen oder Spermatozyten oder über die Transfektion von Expressionsvektoren in embryonaler Stammzellen erzeugt werden können (Polites und Pinkert: DNA Microinjection and Transgenic Animal Produktion, Seite 15 bis 68 in Pinkert, 1994: Transgenic animal technology: a laboratory handbook, Academic Press, London, UK; Houdebine, 1997, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands; Doetschman: Gene Transfer in Embryonic Stem Cells, Seite 115 bis 146 in Pinkert, 1994, supra; Wood: Retrovirus-Mediated Gene Transfer, Seite 147 bis 176 in Pinkert, 1994, supra; Monastersky: Gene Transfere Technology: Alternative Techniques and Applications, Seite 177 bis 220 in Pinkert, 1994, supra).

[0058] Werden erfindungsgemäß verwendete Nukleinsäuren in sogenannte Targeting Vektoren integriert (Pinkert, 1994, supra) können nach Transfektion von embryonalen Stammzellen und homologer Rekombination beispielsweise knock-out Mäuse generiert werden, die im allgemeinen als heterozygote Mäuse verringerte Expression der Nukleinsäure zeigen, während homozygote Mäuse keine Expression der Nukleinsäure mehr aufweisen. Auch die so erzeugten Tiere lassen sich zur Analyse von Wundheilungsstörungen verwenden. So weisen beispielsweise die eNOS- (Lee et al., 1999, Am. J. Physiol. 277:H1600-H1608), Nf-1 (Atit et al., 1999, J. Invest. Dermatol. 112:835-42) und Osteopontin (Liaw et al., 1998, J. Clin. Invest. 101:967-71) knock-out Mäuse eine verschlechterte Wundheilung auf. Auch hier ist eine gewebespezifische Reduktion der Expression wundheilungsrelevanter Gene, beispielsweise in hautspezifischen Zellen unter Verwendung des Cre-loxP Systems (stat3 knock-out, Sano et al., EMBO J 1999 18:4657-68), besonders zu bevorzugen. So erzeugte transgene und knock-out Zellen oder Tiere lassen sich auch zum Screening und zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen bzw. gentherapeutisch aktiven Vektoren verwenden.

[0059] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen in einer geeigneten Wirtszelle, das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine vorangehend beschriebene Nukleinsäure verwendet wird.

[0060] Das Polypeptid wird beispielsweise durch Expression der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure in einem geeigneten Expressionssystem, wie oben bereits dargestellt, nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden hergestellt. Als Wirtszellen eignen sich beispielsweise die *E. coli* Stämme DHS, HB101 oder BL21, der Hefestamm *Saccharomyces cerevisiae*, die Insektenzelllinie Lepidopteran, z. B. von *Spodoptera frugiperda*, oder die tierischen Zellen COS, Vero, 293, HaCaT, und HeLa, die alle allgemein erhältlich sind.

[0061] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Fusionsproteins zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen in einer geeigneten Wirtszelle, bei dem eine vorangehend beschriebene Nukleinsäure verwendet wird.

[0062] Hergestellt werden hierbei Fusionsproteine, die die oben beschriebenen Polypeptide enthalten, wobei die Fusionsproteine selbst bereits die Funktion eines vorangehend beschriebenen Polypeptids aufweisen oder erst nach Abspaltung des Fusionsanteils die spezifische Funktion funktionell aktiv sind. Vor allem zählen hierzu Fusionsproteine mit einem Anteil von ca. 1-300, vorzugsweise ca. 1-200, besonders bevorzugt ca. 1-150, insbesondere ca. 1-100, vor allem ca. 1-50 fremden Aminosäuren. Beispiele solcher Peptidsequenzen sind prokaryotische Peptidsequenzen, die z. B. aus der Galactosidase von *E. coli* abgeleitet sein können. Weiterhin können auch virale Peptidsequenzen, wie zum Beispiel vom Bakteriophagen M13 verwendet werden, um so Fusionsproteine für das dem Fachmann bekannte "phage display"-Verfahren zu erzeugen.

[0063] Weitere bevorzugte Beispiel für Peptidsequenzen für Fusionsproteine sind Peptide, die die Detektion des Fusionsproteins erleichtern, hierzu zählen beispielsweise "Green-fluorescent-protein" oder Varianten davon.

[0064] Zur Aufreinigung der vorangehend beschriebenen Proteine kann ein weiteres/weiterer Polypeptid("tag") angefügt sein. Geeignete Protein-tags erlauben beispielsweise die hochaffine Absorption an eine Matrix, stringentes Waschen mit geeigneten Puffern, ohne den Komplex in nennenswertem Maße zu eluieren und anschließend gezielte Elution des absorbierten Komplexes. Beispiele der dem Fachmann bekannten Protein-tags sind ein (His)₆-tag, ein Myc-tag, eine FLAG-tag, ein Hämagglutinin-tag, Glutathion-Transferase (GST)-tag, Intein mit einem Affinitäts-Chintin-binding-tag oder Maltose-binding protein (MBP)-tag. Diese Protein-tags können sich N-, C-terminal und/oder intern befinden.

[0065] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Antikörpers, vorzugsweise

eines polyklonalen oder monoklonalen Antikörpers zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen, bei dem ein Polypeptid oder funktionelle Äquivalente davon oder Teile davon mit mindestens 6 Aminosäuren, vorzugsweise mit mindestens 8 Aminosäuren, insbesondere mit mindestens 12 Aminosäuren gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

[0066] Das Verfahren erfolgt nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden durch Immunisieren eines Säugtiers, beispielsweise eines Kaninchens, mit dem vorangehend beschriebenen Polypeptid oder den genannten Teilen davon, gegebenenfalls in Anwesenheit von z. B. Freund's Adjuvant und/oder Aluminiumhydroxidgelen (siehe z. B. Diamond, B. A. et al. (1981) The New England Journal of Medicine, 1344-1349). Die im Tier aufgrund einer immunologischen Reaktion entstandenen polyklonalen Antikörper lassen sich anschließend nach allgemein bekannten Methoden leicht aus dem Blut isolieren und z. B. über Säulenchromatographie reinigen. Monoklonale Antikörper können beispielsweise nach der bekannten Methode von Winter & Milstein (Winter, G. & Milstein, C. (1991) Nature, 349, 293-299) hergestellt werden.

[0067] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Antikörper zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen, der gegen ein vorangehend beschriebenes Polypeptid gerichtet ist und mit den vorangehend beschriebenen Polypeptiden spezifisch reagiert, wobei die oben genannten Teile des Polypeptids entweder selbst immunogen sind oder durch Kopplung an geeignete Träger, wie z. B. bovines Serumalbumin, immunogen gemacht bzw. in ihrer Immunogenität gesteigert werden können. Dieser Antikörper ist entweder polykonal oder monoklonal, bevorzugt ist ein monoklonaler Antikörper. Unter dem Begriff Antikörper versteht man gemäß der vorliegenden Erfindung auch gentechnisch hergestellte und gegebenenfalls modifizierte Antikörper bzw. antigenbindende Teile davon, wie z.B. chimäre Antikörper, humanisierte Antikörper, multifunktionelle Antikörper, bi- oder oligospezifische Antikörper, einzelsträngige Antikörper, F(ab)- oder F(ab)₂-Fragmente (siehe z.B. EP-B1-0 368 684, US 4,816,567, US 4,816,397, WO 88/01649, WO 93/06213, WO 98/24884).

[0068] Die erfindungsgemäßen Antikörper können zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen verwendet werden.

[0069] So kann beispielsweise die lokale Injektion von monoklonalen Antikörpern gegen TGF beta 1 im Tiermodell die Wundheilung verbessern (Ernst et al., 1996, Gut 39:172-5).

[0070] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, bei dem mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen kombiniert wird.

[0071] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein nach diesem Verfahren hergestelltes Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, das mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung dieses Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung.

[0072] Die Therapie der Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung kann auf herkömmliche Weise, z.B. durch Verbände, Pflaster, Kompressen oder Gele erfolgen, die die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten. So ist es möglich, die geeigneten Zusatz- oder Hilfsstoffe, wie z. B. physiologische Kochsalzlösung, entmineralisiertes Wasser, Stabilisatoren, Proteinaseinhibitoren, Gelformulierungen, wie z.B. weiße Vaseline, dünnflüssiges Paraffin und/oder gelbes Wachs, etc., enthaltenden Arzneimittel topisch und lokal zu verabreichen, um die Wundheilung sofort und unmittelbar zu beeinflussen. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann weiterhin gegebenenfalls in Form von Liposomenkomplexen bzw. Goldpartikelkomplexen ebenfalls topisch und lokal im Bereich der Wunde erfolgen. Weiterhin kann die Behandlung mittels eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) erfolgen, das eine zeitlich gesteuerte Abgabe der erfindungsgemäßen Arzneimittel ermöglicht. Die Behandlung mittels der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann aber auch über orale Dosierungsformen, wie z.B. Tabletten oder Kapseln, über die Schleimhäute, zum Beispiel der Nase oder der Mundhöhle, oder in Form von unter die Haut implantierten Dispositoren erfolgen. TTS sind zum Beispiel aus den EP 0 944 398 A1, EP 0 916 336 A1, EP 0 889 723 A1 oder EP 0 852 493 A1 bekannt.

[0073] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines Diagnostikums zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, verwendet wird.

[0074] Beispielsweise kann gemäß der vorliegenden Erfindung anhand einer der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure ein Diagnostikum auf der Basis der Polymerasekettenreaktion (Beispiele 5, 8, 9; PCR-Diagnostik, z. B.

gemäß EP 0 200 362) oder eines RNase-Protection-Assays, wie in Beispiel 4 näher dargestellt, hergestellt werden. Diese Tests beruhen auf der spezifischen Hybridisierung der vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren mit dem komplementären Gegenstrang, üblicherweise der entsprechenden mRNA. Die erfindungsgemäße Nukleinsäure kann hierbei auch modifiziert sein, wie z. B. in EP 0 063 879 beschrieben. Vorzugsweise wird ein vorangehend beschriebenes DNA-Fragment mittels geeigneter Reagenzien, z. B. radioaktiv mit α - P^{32} -dCTP oder nicht-radioaktiv mit Biotin oder Digoxigenin, nach allgemein bekannten Methoden markiert und mit isolierter RNA, die vorzugsweise vorher an geeignete Membranen aus z. B. Cellulose oder Nylon gebunden wurde, inkubiert. Bei gleicher Menge an untersuchter RNA aus jeder Gewebeprobe kann somit die Menge an mRNA bestimmt werden, die spezifisch durch die Sonde markiert wurde und mit der Menge an mRNA aus gesundem Gewebe verglichen werden. Alternativ kann die Bestimmung an mRNA auch in Gewebeschnitten mit Hilfe der *in situ* Hybridisierung (siehe z.B. Werner et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 89:6896-900) erfolgen.

[0075] Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Diagnostikums kann somit auch eine Gewebeprobe *in vitro* auf die Expressionsstärke des korrespondierenden Gens spezifisch gemessen werden, um eine mögliche Wundheilungsstörung oder dermatologische Erkrankungen sicher diagnostizieren zu können (Beispiele 4, 5, 8, 9 und 10). Insbesondere eignet sich ein solches Verfahren zur frühzeitigen Prognose von Störungen. Dies ermöglicht einen präventiven Therapieeinsatz und die Analyse von Prädispositionen. So ist die Expression des Gens *sp2* schon im nicht verwundeten Zustand in der intakten Haut verringert, die nach Verwundung Wundheilungsstörungen aufwies. Die Expression des Gens *sp2* ermöglicht daher eine Voraussage der Wundheilungsstörung noch im intakten Gewebe.

[0076] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Diagnostikum zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, das mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper gemäß der Erfindung, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, umfaßt.

[0077] Ein weiteres erfindungsgemäßes Diagnostikum enthält das erfindungsgemäß verwendbare Polypeptid bzw. die oben näher beschriebenen immunogenen Teile davon. Das Polypeptid bzw. die Teile davon, die vorzugsweise an eine Festphase, z. B. aus Nitrocellulose oder Nylon, gebunden sind, können beispielsweise mit der zu untersuchenden Körperflüssigkeit, z. B. Wundsekret, *in vitro* in Berührung gebracht werden, um so beispielsweise mit Autoimmunantikörpern reagieren zu können. Der Antikörper-Peptid-Komplex kann anschließend beispielsweise anhand markierter Antihuman-IgG- oder Antihuman-IgM-Antikörper nachgewiesen werden. Bei der Markierung handelt es sich beispielsweise um ein Enzym, wie Peroxidase, das eine Farbreaktion katalysiert. Die Anwesenheit und die Menge an anwesenden Autoimmunantikörper kann somit über die Farbreaktion leicht und schnell nachgewiesen werden.

[0078] Ein anderes Diagnostikum enthält die erfindungsgemäßen Antikörper selbst. Mit Hilfe dieser Antikörper kann beispielsweise eine Gewebeprobe leicht und schnell dahingehend untersucht werden, ob das betreffende Polypeptid in einer erhöhten Menge vorhanden ist, um dadurch einen Hinweis auf eine mögliche Wundheilungsstörung zu erhalten. In diesem Fall sind die erfindungsgemäßen Antikörper beispielsweise mit einem Enzym, wie oben bereits beschrieben, markiert. Der spezifische Antikörper-Peptid-Komplex kann dadurch leicht und ebenso schnell über eine enzymatische Farbreaktion nachgewiesen werden (siehe Beispiele 11 und 12).

[0079] Ein weiteres erfindungsgemäßes Diagnostikum umfaßt eine Sonde, vorzugsweise eine DNA-Sonde, und/oder Primer. Dies eröffnet eine weitere Möglichkeit, die erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren, zum Beispiel durch die Isolierung aus einer geeigneten Genbank, beispielsweise aus einer wundspezifischen Genbank, anhand einer geeigneten Sonde zu erhalten (siehe z. B. J. Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning. A Laboratory Manual 2nd edn., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY Kapitel 8 Seite 8.1 bis 8.81, Kapitel 9 Seite 9.47 bis 9.58 und Kapitel 10 Seite 10.1 bis 10.67).

[0080] Als Sonde eignen sich beispielsweise DNA- oder RNA-Fragmente mit einer Länge von ca. 100-1000 Nukleotiden, vorzugsweise mit einer Länge von ca. 200-500 Nukleotiden, insbesondere mit einer Länge von ca. 300-400 Nukleotiden deren Sequenz aus den Polypeptidsequenzen gemäß SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 48, SEQ ID Nr. 51 bis SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94, SEQ ID Nr. 101 bis SEQ ID Nr. 106 oder SEQ ID Nr. 109 bis SEQ ID Nr. 114 des Sequenzprotokolls, den Nukleinsäuresequenzen gemäß SEQ ID Nr. 49 bis SEQ ID Nr. 50 des Sequenzprotokolls und/oder anhand der cDNA Sequenzen der in den Figuren 4 bis 6 angegebenen Datenbankeinträge abgeleitet werden kann (siehe auch Beispiele 4 und 10).

[0081] Alternativ können anhand der abgeleiteten Nukleinsäuresequenzen Oligonukleotide synthetisiert werden, die sich als Primer für eine Polymerase Kettenreaktion eignen. Mit diesen kann die erfindungsgemäß verwendbare Nukleinsäure oder Teile dieser aus cDNA, beispielsweise wundspezifischer cDNA, amplifiziert und isoliert werden (Beispiele 5, 6, 8, 9 und 10). Als Primer eignen sich beispielsweise DNA-Fragmente mit einer Länge von ca. 10-100 Nukleotiden, vorzugsweise mit einer Länge von ca. 15 bis 50 Nukleotiden, insbesondere mit einer Länge von 20-30 Nukleotiden deren Sequenz aus den Polypeptiden gemäß den SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 48, SEQ ID Nr. 51 bis SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94, SEQ ID Nr. 101 bis SEQ ID Nr. 106 oder SEQ ID Nr. 109 bis SEQ ID Nr. 114 des Sequenzprotokolls, den Nukleinsäuresequenzen gemäß SEQ ID Nr. 49 bis SEQ ID Nr. 50 des Sequenzprotokolls und/oder anhand der cDNA Sequenzen der in den Figuren 4 bis 6 angegebenen Datenbankeinträge abgeleitet

werden kann (Beispiel 4).

[0082] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Tests zur Auffindung funktioneller Interaktoren in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, zur Herstellung des Tests verwendet wird.

[0083] Unter dem Begriff "funktionelle Interaktoren" im Sinne der vorliegenden Erfindung sind alle diejenigen Moleküle, Verbindungen und/oder Zusammensetzungen und Stoffgemische zu verstehen, die mit den vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren, Polypeptiden oder Antikörpern, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, unter geeigneten Bedingungen in Wechselwirkung treten können. Mögliche Interaktoren sind einfache chemische organische oder anorganische Moleküle oder Verbindungen, können aber auch Peptide, Proteine oder Komplexe davon umfassen. Die funktionellen Interaktoren können aufgrund ihrer Wechselwirkung die Funktion(en) der Nukleinsäuren, Polypeptide oder Antikörper in vivo oder in vitro beeinflussen oder auch nur an die vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren, Polypeptide oder Antikörper binden oder mit ihnen andere Wechselwirkungen kovalenter oder nicht-kovalenter Weise eingehen.

[0084] Die Erfindung umfaßt weiterhin einen erfindungsgemäß hergestellten Test zur Identifizierung funktioneller Interaktoren in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung, der mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, umfaßt.

[0085] Ein geeignetes System läßt sich beispielsweise durch die stabile Transformation von epidermalen bzw. dermalen Zellen mit Expressionsvektoren, die selektierbare Markergene und die vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren enthalten, herstellen. Bei diesem Verfahren wird die Expression der erfindungsgemäßen Nukleinsäuren in den Zellen so verändert, daß sie der pathologisch gestörten Expression in vivo entspricht. Auch anti-sense Oligonukleotide, die die erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuresequenzen enthalten, können zu diesem Zweck eingesetzt werden. Von besonderem Vorteil für diese Systeme ist es daher, das Expressionsverhalten der Gene bei gestörten regenerativen Prozessen, wie in dieser Anmeldung offengelegt, zu kennen. Oft kann so das pathologische Verhalten der Zellen in vitro nachgeahmt werden und es können Substanzen gesucht werden, die das normale Verhalten der Zellen wieder herstellen und die ein therapeutisches Potential besitzen.

[0086] Für diese Testsysteme eignen sich z.B. HaCaT-Zellen, die allgemein erhältlich sind, und der Expressionsvektor pCMV4 (Anderson et al., 1989, J. Biol. Chem. 264:8222-9). Die erfindungsgemäß verwendbare Nukleinsäure kann dabei sowohl in sense als auch in anti-sense Orientierung in die Expressionsvektoren integriert werden, so daß die funktionelle Konzentration an mRNA der entsprechenden Gene in den Zellen entweder erhöht, oder durch Hybridisierung mit der antisense-RNA erniedrigt wird. Nach der Transformation und Selektion stabiler Transformanden zeigen die Zellen in Kultur im allgemeinen ein verändertes Proliferations-, Migrations, und/oder Differenzierungsverhalten im Vergleich zu Kontrollzellen. Dieses Verhalten in vitro ist häufig mit der Funktion der entsprechenden Gene bei regenerativen Prozessen im Organismus korreliert (Yu et al., 1997, Arch. Dermatol. Res. 289:352-9; Mills et al., 1997, Oncogene 14: 15555-61; Charvat et al., 1998, Exp Dermatol 7: 184-90; Mythily et al., 1999, J. Gen. Virol. 80:1707-13; Werner, 1998, Cytokine Growth Factor Rev. 9:153-65) und läßt sich mit einfachen und schnell durchzuführenden Tests nachweisen, so daß man darauf basierend Testsysteme für pharmakologisch aktive Substanzen aufbauen kann. So läßt sich das Proliferationsverhalten von Zellen sehr schnell durch z.B. den Einbau von markierten Nukleotiden in die DNA der Zellen (siehe z.B. de Fries und Mitsuhashi, 1995, J. Clin. Lab. Anal. 9:89-95; Perros und Weightman, 1991, Cell Prolif. 24:517-23; Savino und Dardenne, 1985, J. Immunol. Methods 85:221-6), durch Anfärbung der Zellen mit spezifischen Farbstoffen (Schulz et al., 1994, J. Immunol. Methods 167:1-13) oder über immunologische Verfahren (Frahm et al., 1998, J. Immunol. Methods 211:43-50) nachweisen. Die Migration läßt sich einfach durch den "Migration Index" Test (Charvat et al., supra) und vergleichbare Testsysteme (Benestad et al., 1987, Cell Tissue Kinet. 20:109-19, Junger et al., 1993, J. Immunol. Methods 160:73-9) nachweisen. Als Differenzierungsmarker eignen sich z.B. Keratin 6, 10 und 14 sowie Loricrin und Involucrin (Rosenthal et al., 1992, J. Invest. Dermatol. 98:343-50), deren Expression z.B. über allgemein erhältliche Antikörper leicht nachzuweisen ist.

[0087] Ein anderes geeignetes Testsystem basiert auf der Identifikation funktioneller Interaktionen mit dem sogenannten "Two-Hybrid System" (Fields und Sternglanz, 1994, Trends in Genetics, 10, 286-292; Colas und Brent, 1998 TIBTECH, 16, 355-363). Bei diesem Test werden Zellen mit Expressionsvektoren transformiert, die Fusionsproteine aus dem erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptid und einer DNA-Bindungsdomäne eines Transkriptionsfaktors wie beispielsweise Gal4 oder LexA exprimieren. Die transformierten Zellen enthalten außerdem ein Reportergen, dessen Promotor Bindungsstellen für die entsprechende DNA Bindungsdomäne enthalten. Durch Transformation eines weiteren Expressionsvektors, der ein zweites Fusionsprotein aus einem bekannten bzw. unbekannten Polypeptid mit einer Aktivierungsdomäne, beispielsweise von Gal4 oder Herpes Virus VP16, exprimiert, kann die Expression des Reportergens stark gesteigert werden, wenn das zweite Fusionsprotein mit dem erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptid funktionell interagiert. Diese Expressionssteigerung kann man ausnutzen, um neue Interaktoren zu identifizieren.

zieren, beispielsweise indem man zur Konstruktion des zweiten Fusionsproteins eine cDNA-Bibliothek aus sich regenerierenden Gewebe herstellt. Zudem läßt sich dieses Testsystem zum Screening von Substanzen ausnutzen, die eine Interaktion zwischen dem erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptid und einem funktionellen Interaktor inhibieren. Solche Substanzen verringern die Expression des Reportergens in Zellen, die Fusionsproteine des erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptids und des Interaktors exprimieren (Vidal und Endoh, 1999, Trends in Biotechnology, 17:374-81). So lassen sich schnell neue Wirkstoffe identifizieren, die zur Therapie von Störungen regenerativer Prozesse eingesetzt werden können.

[0088] Funktionelle Interaktoren der erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptide können auch Nukleinsäuren sein, die über Selektionsverfahren, wie beispielsweise SELEX (siehe Jayasena, 1999, Clin. Chem. 45:1628-50; Klug und Famulok, 1994, M. Mol. Biol. Rep. 20:97-107; Toole et al., 1996, US 5582981) isoliert werden. Im SELEX-Verfahren werden typischerweise aus einem großen Pool unterschiedlicher, einzelsträngige RNA Moleküle durch wiederholte Amplifikation und Selektion diejenigen Moleküle isoliert, die an ein Polypeptide mit hoher Affinität binden (Aptamere). Aptamere können auch in ihrer spiegelbildlichen Form, beispielsweise als L-Ribonukleotid, synthetisiert und selektioniert werden (Nolte et al., 1996, Nat. Biotechnol. 14:1116-9; Klussmann et al., 1996, Nat. Biotechnol. 14:1112-5). So isolierte Formen haben den Vorteil, das sie nicht von natürlich vorkommenden Ribonukleasen abgebaut werden und daher größere Stabilität besitzen.

[0089] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines auf einem Trägermaterial fixierten Arrays zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, bei dem mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid und/oder mindestens ein Antikörper gemäß der Erfindung zur Herstellung verwendet wird.

[0090] Verfahren zur Herstellung von solchen Arrays sind zum Beispiel aus der WO 89/10977, WO 90/15070, WO 95/35505 und US 5,744,305 mittels Spottings, Druckens oder Festphasenchemie in Verbindung mit photolabilen Schutzgruppen bekannt.

[0091] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein auf einem Trägermaterial fixiertes Array zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens eine Nukleinsäure und/oder mindestens ein Polypeptid und/oder mindestens einen Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt.

[0092] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines DNA-Chips und/oder Protein-Chips zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen und/oder in Zusammenhang mit Wundheilung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper, wie vorangehend beschrieben, zur Herstellung verwendet wird.

[0093] Verfahren zur Herstellung solcher DNA-Chips und/oder Protein-Chips sind zum Beispiel aus der WO 89/10977, WO 90/15070, WO 95/35505 und US 5,744,305 mittels Spottings, Druckens oder Festphasenchemie in Verbindung mit photolabilen Schutzgruppen bekannt.

[0094] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung umfaßt einen DNA-Chip und/oder Protein-Chip zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, der mindestens eine Nukleinsäure und/oder mindestens ein Polypeptid und/oder oder mindestens einen Antikörper gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt. DNA-Chips sind zum Beispiel aus der US 5,837,832 bekannt.

[0095] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Arzneimittel zur Indikation und Therapie, das eine erfindungsgemäß verwendbare Nukleinsäure oder ein erfindungsgemäß verwendbares Polypeptid und gegebenenfalls geeignete Zusatz- oder Hilfsstoffe enthält und ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Arzneimittels zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen, insbesondere von Wundheilungsstörungen, bei dem eine erfindungsgemäß verwendbare Nukleinsäure oder ein erfindungsgemäß verwendbares Polypeptid mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger formuliert wird.

[0096] Für die gentherapeutische Anwendung beim Menschen ist vor allem ein Arzneimittel geeignet, das die erfindungsgemäß verwendbare Nukleinsäure in nackter Form oder in Form eines der oben beschriebenen gentherapeutisch wirksamen Vektoren oder in mit Liposomen bzw. Goldpartikeln komplexierter Form enthält. Der pharmazeutische Träger ist beispielsweise eine physiologische Pufferlösung, vorzugsweise mit einem pH von ca. 6,0-8,0, vorzugsweise von ca. 6,8-7,8. Insbesondere von ca. 7,4 und/oder einer Osmolarität von ca. 200-400 milliosmol/Liter, vorzugsweise von ca. 290-310 milliosmol/Liter. Zusätzlich kann der pharmazeutische Träger geeignete Stabilisatoren, wie z. B. Nukleaseinhibitoren, vorzugsweise Komplexbildner wie EDTA und/oder andere dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe enthalten.

[0097] Die Verabreichung der vorangehend beschriebenen Nukleinsäure gegebenenfalls in Form der oben näher beschriebenen Virusvektoren oder als Liposomenkomplexe bzw. Goldpartikelkomplex erfolgt üblicherweise topisch und lokal im Bereich der Wunde. Es ist auch möglich, das Polypeptid selbst mit geeigneten Zusatz- oder Hilfsstoffen, wie z. B. physiologische Kochsalzlösung, entmineralisiertes Wasser, Stabilisatoren, Proteinaseinhibitoren, Gelformulierungen, wie z.B. weiße Vaseline, dünnflüssiges Paraffin und/oder gelbes Wachs, etc., zu verabreichen, um die Wundheilung sofort und unmittelbar zu beeinflussen.

[0098] Die Nukleinsäuren der erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptide wurden aus cDNA Bibliotheken isoliert, die aus intakter und verwundeter Haut hergestellt wurden. Dabei wurden die cDNAs ausgewählt, die unterschiedliche Häufigkeiten in gut heilenden im Vergleich zu schlecht heilenden Wunden aufwiesen (Beispiel 1). Dies geschah beispielsweise mit Hilfe von subtraktiver Hybridisierung (Diatchenko et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 6025-30) und/oder mit dem vergleichenden Auszählen von Klonen in cDNA Bibliotheken mittels Sequenzierung ("ESTs", Adams et al., 1992, Nature 355, 632-4; Adams et al., 1991, Science 252, 1651-6). Die so ausgewählten cDNAs entstammen Genen, die bei Wundheilungsstörungen entweder stärker oder schwächer exprimiert werden als bei normal verlaufender Wundheilung.

[0099] Allgemein ist die Analyse von differentiell exprimierten Genen in Geweben mit deutlich mehr Fehlern in Form von falsch positiven Klone behaftet, als bei der Analyse von Zellkultursystemen. Dieses Problem kann nicht durch die Verwendung eines definierten Zellkultursystems umgangen werden, da ein solches auf Grund der Komplexität der Wundheilung nicht zur Verfügung steht und bestehende, einfache Zellkultursysteme das Gewebe nicht ausreichend widerspiegeln. Das Problem besteht insbesondere bei der Haut, die aus einer Vielzahl von verschiedenen Zelltypen besteht. Darüber hinaus ist der Prozeß der Wundheilung ein höchst komplizierter Vorgang, der zeitliche und räumliche Änderungen zellulärer Vorgänge, wie Proliferation und Differenzierung bei den unterschiedlichen Zelltypen umfaßt. Der Erfolg des Screens war aufgrund dieser Schwierigkeiten wesentlich von der Wahl der experimentellen Parameter abhängig. Hier wurde durch die gezielte Wahl von Parametern erstmals eine neuartige Screening- und Verifizierungsstrategie verwendet. Beispielsweise ist der Tag der Biopsienahme kritisch für den Erfolg des Screenings: Wundheilungsstörungen und Hautkrankheiten liegen häufig Störungen bei der Zellproliferation und Zellmigration zugrunde. Diese Prozesse werden am Tag 1 nach Verwundung initiiert, weshalb eine Analyse der molekularen Prozesse vor diesem Zeitpunkt wenig Aufschluß über die Vorgänge liefern würde, die für eine normal verlaufende Wundheilung essentiell sind. Andererseits verändert sich im Verlauf der Wundheilung nach Tag 1 nach Verwundung die Zusammensetzung der Zelltypen in der Wunde stark. Dies kann dazu führen, daß eine differentielle Expression eines bestimmten Gens in der Wunde gemessen wird, die nicht auf veränderter Expression in den Zellen beruht, sondern nur auf der unterschiedlichen Zellzusammensetzung. Dies verdeutlicht, daß die Wahl des Tages der Biopsienahme entscheidend den Erfolg des Screenings beeinflusst.

[0100] Zudem gibt es enorme Variabilitäten des Wundzustands zum Zeitpunkt einer möglichen Biopsie des Patienten beim Erstkontakt mit dem Arzt. Daher wurde zur Identifikation der vorangehend beschriebenen Nukleinsäuren ein Tiermodell verwendet. Es wurden BALB/c Mäuse verwundet und zu verschiedenen Zeitpunkten Wundbiopsien entnommen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, das sich die Randbedingungen wie genetischer Hintergrund, Art der Wunde, Zeitpunkt der Biopsie etc. exakt kontrollieren lassen und so erst eine reproduzierbare Analyse der Genexpression erlauben. Selbst unter den definierten Maus-Bedingungen ergeben sich weitere methodische Probleme wie Redundanz der analysierten Klone und Unterrepräsentation von schwach exprimierten Genen, die die Identifikation von relevanten Genen erschweren. Zudem wurde eine Überrepräsentation von Genen beobachtet, die während der Wundheilung differentiell exprimiert werden, die aber für die Verwendung in der Wundheilung oder bei Hautkrankheiten ungeeignet sind. Diese Gene umfassen beispielsweise Gene, die für Enzyme des Primärstoffwechsels, wie Glykolyse, Citratzyklus, Glukoneogenese und Atmungskette kodieren, aber auch Gene, die für ribosomale Proteine kodieren, z. B. L41 und S20.

[0101] Bei der vorliegenden Analyse der Genexpression wurden während des Wundheilungsprozesses neben Genen, deren Funktion bisher gänzlich unbekannt war, auch Gene identifiziert, die bisher nicht mit Wundheilungsstörungen in Verbindung gebracht wurden. Von einigen der bekannten Genen wurden weiterhin neuartige Varianten mit Sequenzen identifiziert, die signifikant von den bisher veröffentlichten und/oder patentierten Sequenzen abweichen.

[0102] Von dem bisher nicht mit Wundheilungsstörungen in Zusammenhang gebrachten Teil der identifizierten Gene war bisher bekannt, daß sie eine Funktion bei der Proliferation (NF1-B: Schuur et al., 1995, Cell Growth Differ. 6: 219-27; potentially prenylated protein tyrosin phosphatase: Zeng et al., 1998, 244:421-7; mas onkogene: van 't Veer et al., 1988, Oncogene Res. 3:247-54; CBP: Blobel et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:2061-6; BTG1: Rouault et al., 1992, EMBO J. 11:1663-70; Acylamino acid-releasing enzyme: Schoenberger et al., 1986, J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 24: 375-8; ALF1: Loveys et al., 1996, Nucleic. Acids Res. 24:2813-20; p68 RNA Helicase: Ford et al., 1988, Nature 332:736-8, Nup98: Kasper et al., 1999, Mol. Cell. Biol. 19:764-76; Ribonuclease L Inhibitor: Benoit et al., 1998, Gene 209:149-56; Cathepsin Z: Santamaria et al., 1998, J. Biol. Chem. 273:16818-23) Zell-Zyklus-Kontrolle (Checkpoint suppressor 1: Pat et al., 1997, Mol. Cell. Biol. 17:3037-46), Zell-Migration (Ryoducan: Woods und Couchman, 1994, Mol. Biol. Cell 5:1183-92), Differenzierung (mKAP13: Aoki et al., 1998, J. Invest. Dermatol. 111:804-9; pmg-2: Kuhn et al., 1999, Mech. Dev 86:193-196, Calnexin: Olsen et al., 1995, Electrophoresis 16:2241-8, JEM-1: Tong et al., 1998, Leukemia 12:1733-40; CD9: Jones et al., 1996, Cell Adhes. Commun. 4:297-305; rab2: Ayala et al., 1990, Neuron 4:797-805; Stearoyl-CoA Desaturase: Singh und Ntambi, 1998, Biochim. Biophys. Acta 1398:148-56; Cardiac Ankyrin Repeat Protein: Zou et al., 1997, Development 124:793-804) und/oder Apoptose (MA-3: Shibahara et al., 1995, Gene 166:297-301) haben. Diese Gene wurden bisher jedoch nicht mit Wundheilung in Verbindung gebracht (Tabelle 4).

[0103] Zusätzlich zu den bekannten Polypeptiden von Mensch (Bisbal et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13308-17) und Maus (De Coignac et al., 1998, Gene 209:149-56) Ribonuklease L Inhibitor und Maus p68 RNA Helikase (Lemaire und Heinlein, 1993, Life Sci. 52: 917-26) wurden eng verwandte Polypeptide mit signifikant abweichender Sequenz identifiziert. Von dem bekannten Maus mKAP13/Pmgl Polypeptid (Aoki et al., 1998, J. Invest. Dermatol. 111, 804-9) wurde erstmals die Sequenz des entsprechenden Polypeptids des Menschen identifiziert (Beispiel 7) (SEQ ID Nr. 55). Zusätzlich zum diesem Polypeptid aus dem Menschen wurden 6 weitere, bisher unbekannte Homologe von mKAP13 identifiziert (SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94). Außerdem ist unter SEQ ID Nr. 109 eine zusätzliche, bislang unbekannte Variante des Mas Onkogens aus der Maus (Metzger et al., 1995, FEBS Lett. 357:27-32) aufgeführt. Desweiteren konnte zusätzlich zu dem bekannten Jem-1 aus dem Menschen (Tong et al., 1998, Leukemia 12: 1733-1740) eine weitere, bislang unbekannte Variante im Menschen (SEQ ID Nr. 110) sowie zwei bislang unbekannte Varianten aus der Maus identifiziert werden (SEQ ID Nr. 112 und SEQ ID Nr. 111). Zudem wurden zusätzlich zu den bekannten Sequenzen von MCARP aus Maus (Zou et al., 1997, Development, 124:793-804) und NF-1B (GP: BAA92677) aus Mensch wurden eng verwandte Polypeptide mit abweichender Sequenz identifiziert (SEQ ID Nr. 113 und SEQ ID Nr. 114). Außerdem wurden zusätzlich zu den beschriebenen Polypeptiden von HSPC028 und KIAA0614 aus Mensch (Tabelle 2) erstmals die entsprechenden Sequenzen aus der Maus identifiziert (SEQ ID Nr. 107 und SEQ ID Nr.108).

[0104] Die Polypeptide dieser Gene gehören nicht zu den bisher bekannten Zielen von Therapien von Wundheilungsstörungen, so daß sich aus dieser Erfindung völlig neue Therapieansätze ergeben. Von den restlichen identifizierten Genen existiert noch keine relevante Funktionsbeschreibung (Tabelle 2). Zudem konnte ein Gen gefunden werden, dessen mRNA nicht translatiert wird und als RNA funktionell ist (SEQ ID Nr. 49 bis SEQ ID Nr. 50; Steroid Receptor Coaktivator: Lanz et al., 1999, Cell 97:17-27).

[0105] Nach der primären Identifikation der Gene ist es notwendig, die wundheilungsspezifische Expression durch eine weitere Methode zu bestätigen. Dies erfolgte mit Hilfe von sogenannten "Reverse Northern Blots", "RNase Protection Assays" oder "TaqMan Assays". Mit diesen Methoden wurde die Menge an mRNA in Gewebeextrakten aus verschiedenen Wundheilungszuständen von 10 Wochen alten Kontrollmäusen und/oder von 1 Jahr alten Mäusen und/oder von 4 Wochen alten (= jungen) Mäusen und/oder von Mäusen mit Diabetes (*db/db* Maus) bestimmt. So wurde beispielsweise die wundspezifische Expression der Klone in einer subtraktiven cDNA Bibliothek mit Hilfe eines "Reverse Northern Blots" ermittelt (Beispiel 2). Es zeigte sich, daß ca. 20% aller Klone in den Bibliotheken unterschiedliche Signale mit Hybridisierungssonden aus Wund-cDNA im Vergleich zu Sonden aus intakter Haut zeigten (Figur 1). Nach der Identifikation der Klone wurden diese teilweise sequenziert, redundante Klone aussortiert, und die Sequenz mit Sequenz-Datenbanken mit dem Ziel abgeglichen, Vollängen Sequenzen der Maus-Gene und der menschlichen Gene zu identifizieren (Beispiel 3). Die Sequenzierung und Redundanzanalyse der positiven Klone ergab, daß mehr als 75% der Klone mehrfach vorhanden waren und somit nur ca. 5% aller Ausgangsklone weiter verwendet werden konnten. Eine Minderheit von diesen wundspezifischen Genen zeigte wiederum eine verminderte Expression in schlecht heilenden Wunden. Von diesen konnte bei ca. 50% die differentielle Expression im "RNase Protection Assay", "Real time RTPCR" bzw. "TaqMan Assay" bestätigt werden (Beispiele 4 und 5). So zeigte sich, daß das als Markergen verwendete Gen *sp2* ca. 10-fach stärker in Wundgewebe exprimiert wurde im Vergleich zu intakter Haut. Auch ergab sich, daß die Expression des Gens in schlecht heilenden Wunden von Dexamethason behandelten und von alten Tieren ca. 2-fach schwächer war, als in normal gut heilenden Wunden von Kontrolltieren (Tabelle 1).

[0106] Zur Überprüfung bzw. Generierung von Vollängen cDNA Sequenzen der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren wurden Vollängen-Klone mit Hilfe von Kolonie-Hybridisierung (Sambrook et al., 1989, Molecular cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, Kapitel 8-10) und/oder PCR basierten Methoden ("RACE", Frohman et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8998-9002, Chenchik et al., 1996, in A Laboratory Guide to RNA: Isolation, Analysis, and Synthesis, Ed. Krieg, Wiley-Liss, Seiten 272-321; "LDP-CR", Barnes, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2216-20) sowohl für die Maus-Gene als auch für die menschlichen Gene generiert und die Sequenz diese Klone bestimmt (Beispiel 6).

[0107] Mäuse eignen sich hervorragend als Modellsystem für Wundheilungsprozesse. Um zu bestätigen, daß in humanem Wundgewebe die homologen humanen Gene der in der Maus als wundheilungsrelevant identifizierten Gene differentiell exprimiert werden, wurde parallel intakte Haut und Wundgewebe aus dem Menschen und aus der Maus mittels "TaqMan Analyse" untersucht. Zusätzlich konnten durch in situ Hybridisierung bzw. Immunlokalisierung der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren bzw. Polypeptide in intakter Haut und Wundgewebe detaillierte Informationen darüber erhalten werden, in welchen Regionen der Haut eine wundheilungsspezifisch regulierte Expression stattfindet. Dies gibt Aufschluß über die Funktion des wundrelevanten Gens beim Wundheilungsprozeß als auch über die Bedeutung der differentiellen Expression bei gestörten Wundheilungsverläufen bzw. Hauterkrankungen. Zudem konnte die Relevanz und das therapeutische Potential wundheilungsrelevanter Gene durch *in vivo* Applikation des Gens im Tiermodell bestätigt werden.

[0108] Die Erfindung soll nun im folgenden anhand der Figuren und Beispiele weiter verdeutlicht werden, ohne daß die Erfindung hierauf eingeschränkt wird.

Beschreibung der Tabellen, Figuren und Sequenzen:

[0109]

- 5 Tabelle 1: Tabellarische Aufstellung der veränderten Expression verschiedener wundheilungsrelevanter Gene bei verschiedenen Wundheilungszuständen.
- 10 Tabelle 2: Tabellarische Übersicht über die bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses identifizierten Polypeptidsequenzen mit unbekannter biologischer Funktion und ihre cDNAs und Accession Numbers.
- 15 Tabelle 3: Tabellarische Übersicht über die bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses identifizierten Polypeptidsequenzen mit bereits bekannten und beschriebenen Funktionen und ihre cDNAs und Accession Numbers.
- 20 Tabelle 4: Tabellarische Übersicht über die bei der Analyse der Genexpression während des Wundheilungsprozesses zusätzlich identifizierten Polypeptidsequenzen mit bereits bekannten und beschriebenen Funktionen und ihre cDNAs und Accession Numbers.
- 25 Tabelle 5: Quantitative RTPCR von *sp12*. Die Anzahl von Zyklen bis zum Erreichen des Fluoreszenzschwellenwerts (C_T) für jeweils drei unabhängige Messungen sowie der Mittelwert (C_T Mittel), die Differenz der C_T Werte von GAPDH und *sp12* (ΔC_T), die daraus errechnete Abundanz von *sp12* relativ zu GAPDH und die relative Induktion von *sp12* relative zur intakten Haut von Kontrolltieren ist dargestellt.
- 30 Tabelle 6: Tabellarische Übersicht über die mittels "TaqMan Assay" bestimmte Menge an mRNA wundrelevanter Gene in verschiedenen Wundheilungszuständen der Maus.
- 35 Tabelle 7: Tabellarische Übersicht über die mittels "TaqMan Assay" bestimmte Menge an mRNA wundrelevanter Gene in humanen Tag 1- und Tag 5-Wunden.
- 40 Tabelle 8: Tabellarische Übersicht über die mittels "TaqMan Assay" bestimmte Menge an mRNA wundrelevanter Gene in intakter Haut von Ulkus-Patienten, am Wundrand von Ulkus-Patienten und am Wundgrund von Ulkus-Patienten.
- 45 Figur 1: Autoradiogramme von Hybridisierungen von Membranen mit gleichem Muster von aufgetragenen cDNA-Fragmenten mit vier verschiedenen Sonden. Die cDNA Fragmente entstammten alle einer wundspezifischen, subtraktiven cDNA-Bibliothek, die für solche cDNAs angereichert war, die in Wundgewebe stärker im Vergleich zur intakten Haut exprimiert wurden. Alle Sonden wurden aus cDNAs hergestellt, die aus subtraktiven Hybridisierungen stammten. A: wundspezifische Sonde (Subtraktion Wunde versus intakte Haut), B: hautspezifische Sonde (Subtraktion intakte Haut versus Wunde), C: Sonde spezifisch für gut heilende Wunden (Subtraktion Wunde Kontrolltiere versus Wunde Dexamethason behandelte Tiere), D: Sonde spezifisch für schlecht heilende Wunden (Subtraktion Wunde Dexamethason behandelte Tiere versus Wunde Kontrolltiere).
- 50 Figur 2: Teil der cDNA-Sequenz des Markergens *sp12* (SEQ ID Nr. 61). Die Sequenz ist die Konsensussequenz von zwei Sequenzierungen von Klonen, die in der wundspezifischen, subtraktiven cDNA-Bibliothek enthalten waren. Vektor- und Primersequenzen der cDNA Synthese wurden entfernt, so daß nur die Sequenzen der Inserts für die Konsensussequenz berücksichtigt wurden. Die Qualität der Sequenzanalyse (<10% Fehler) erlaubt nur die Identifikation der Vollängen-cDNA, läßt aber keine exakte Feststellung der Sequenz der Inserts zu. Die Position der Erkennungsstelle der Restriktionsendonuklease HindIII, die zur Linearisierung des Plasmids bei der Herstellung der Sonde für den RNase Protection Assay diente, ist unterstrichen.
- 55 Figur 3: Vollängensequenz der *sp12*-cDNA (SEQ ID Nr. 62, EMBL Datenbankeintrag MMSPI201, Accession No. M64086). Die Sequenz der in der wundspezifischen cDNA-Bibliothek enthaltenen Nukleinsäuren ist unterstrichen (Vergleiche Figur 2, komplementäre Sequenz). Der kodierende Bereich (fett) der cDNA geht vom Startcodon (ATG) an Position 61 bis zum Stopcodon (TGA) an Position 1317. Die Position der Primer für die quantitative RTPCR (Beispiel 5) im kodierenden Bereich ist unterstrichen.

Figur 4: Teilsequenz der Maus-cDNA von GAPDH (SEQ ID Nr. 63), als Referenzsequenz, beim RNase Protection Assay verwendet.

Figur 5: RNase Protection Assay von *spi2* mit RNA verschiedener Wundheilungszustände. Radioaktiv markierte Sonden von GAPDH (Spur 1: intakte Sonde) und *sp2* (Spur2: intakte Sonde) wurde mit Gesamt-RNA, gewonnen aus intakter Haut (Spuren 3, 5 und 7) oder aus Wunden (Spur 4, 6, und 8) von Kontrollmäusen (Spuren 3 und 4), von Dexamethason-behandelten Mäusen (Spuren 5 und 6) oder von alten Mäusen (Spuren 7 und 8) hybridisiert und nach RNase Behandlung gelelektrophoretisch aufgetrennt. In jeder Spur wurde die Signalintensitäten der Spi2 Signale mit den Signalen der GAPDH Sonde normalisiert. Die relativen Intensitäten in Bezug auf intakte Haut von Kontrolltieren sind Spur 3: 1,0; Spur4: 13,28; Spur 5: 0,84; Spur 6: 7,72; Spur 7: 0,54; Spur 8: 5,2.

Figur 6: Korrektur der Sequenz von *sp2* (SEQ ID Nr. 64). Die Primer der PCR sind fett dargestellt, Abweichungen von der veröffentlichten Datenbanksequenz sind unterstrichen.

Figur 7: Vergleich der ermittelten Aminosäuresequenz von *sp2* (*spi2*-Consensus.pro) mit der veröffentlichten Aminosäuresequenz des Datenbankeintrags (JH0494.pro).

Figur 8: Sequenz des menschlichen Homologs von mKAP13/Pmg-1. Die Primer der PCR sind unterstrichen dargestellt.

[0110] SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 58 und SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 124 zeigen die erfindungsgemäß verwendbaren Polypeptid- oder cDNA-Sequenzen aus Mensch oder Maus.

[0111] SEQ ID Nr. 59 bis SEQ ID Nr. 64 zeigen Polypeptid- und cDNA-Sequenzen der Markergene *sp2* und GAPDH.

[0112] SEQ ID Nr. 65 bis SEQ ID Nr. 84 und SEQ ID Nr. 125 und SEQ ID Nr. 128 zeigen DNA-Sequenzen von Oligonukleotiden, die für die Versuche der vorliegenden Erfindung verwendet wurden.

[0113] SEQ ID Nr. 85 bis SEQ ID Nr. 88 zeigen Aminosäure-Sequenzen von Oligopeptiden, die für die Versuche der vorliegenden Erfindung verwendet wurden.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von cDNA-Bibliotheken mittels subtraktiver Hybridisierung

[0114] Aus intakter Haut und aus Wundgewebe (Verwundung am Rücken 1 Tag vor Gewebeentnahme durch Scherenschnitt) von Balb/c Mäusen wurde durch Standardmethoden (Chomczynski und Sacchi, 1987, Anal. Biochem. 162: 156-159, Chomczynski und Mackey, 1995, Anal. Biochem. 225: 163-164) Gesamt-RNA isoliert.

[0115] Die RNAs wurden dann mit Hilfe einer reversen Transkriptase in cDNA umgeschrieben. Die cDNA Synthese erfolgte mit dem "SMART PCR cDNA Synthesis Kit" der Firma Clontech Laboratories GmbH, Heidelberg, nach Anweisungen des entsprechenden Manuals. Um diejenigen cDNAs zu identifizieren, die mit unterschiedlicher Häufigkeit in den beiden cDNA Pools vorkamen, wurde eine subtraktive Hybridisierung (Diatchenko et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 6025-30) durchgeführt. Dies erfolgte mit dem "PCR-Select cDNA Subtraction Kit" der Firma Clontech Laboratories GmbH, Heidelberg, nach Anweisungen des entsprechenden Manuals, wobei die Abtrennung überschüssiger Oligonukleotide nach der cDNA Synthese über Agarose-Gelelektrophorese erfolgte. Die resultierenden cDNA Fragmente wurden mittels T/A- Klonierung in den Vektor pT-Adv (Clontech Laboratories GmbH) integriert und mittels Elektroporation in E. coli (SURE electroporation-competent cells, Firma Stratagene) transformiert. Es wurden zwei cDNA Bibliotheken angelegt, wobei eine angereichert für cDNA Fragmente war, die im Wundgewebe im Vergleich zu intakter Haut stärker exprimiert sind ("wundspezifische cDNA Bibliothek"), während die andere angereichert war an cDNA Fragmenten, die in intakter Haut im Vergleich zu Wundgewebe stärker exprimiert sind ("hautspezifische cDNA Bibliothek").

Beispiel 2: Identifizierung von wundheilungsregulierten cDNA-Fragmenten

[0116] Um diejenigen Klone der beiden cDNA-Bibliotheken im Beispiel 1 zu identifizieren, die wundheilungsrelevante cDNA-Fragmente enthielten, wurde die Expression der entsprechenden cDNAs in intakter und verwundeter Haut sowie in gut und schlecht heilenden Wunden im "Reverse Northern Blot" analysiert. Hier werden die cDNA-Fragmente auf Membranen in Form von Arrays von vielen verschiedenen cDNAs fixiert, und mit einem komplexen Gemisch radioaktiv markierter cDNA hybridisiert (Sambrook et al., 1989, Molecular cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, kapitel 9 Seite 9.47 bis 9.58 und kapitel 10 Seite 10.38 bis 10.50;

Anderson and Young: Quantitative filter hybridisation; in: Nucleic Acids Hybridisation, A Practical Approach, 1985, Eds. Hames and Higgins, IRL Press Ltd.; Oxford, Kapitel 4, Seite 73 bis 112).

[0117] Um geeignete Membranen für die Analyse herzustellen, wurden aus jeder Bibliothek 1536 Klone isoliert und mittels Polymerase Ketten Reaktion die cDNA-Insertionen amplifiziert. Je 2 µl Suspensionkultur der Klone wurden in 40 µl TE Puffer (10 mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH = 8.0) für 1 Minute bei 96°C lysiert und eine 20 µl PCR-Reaktion ("Advantage cDNA Polymerase Mix Kit" der Firma Clontech) mit 1 µl Lysat angeimpft. Die Amplifikation erfolgte in 35 PCR Zyklen (1 min 96°C gefolgt von 35 Zyklen 2-Stufen-PCR: 96°C/30" und 68°C/3') mit universellen Primern (TC-GAGCGGCCGCCCGGCCAGGT (SEQ ID Nr. 65) und AGCGTGGTCGCGGCCGAGGT (SEQ ID Nr. 66)), die im "PCR-Select cDNA Subtraction Kit" zur Gewinnung der cDNA Fragmente verwendet werden und somit alle cDNA Insertionen umschließen. 5 µl PCR-Reaktion wurde in 384 well Mikrotiterplatten mit 35 µl Puffer (1.16 M NaCl, 20 mM Tris, pH = 7.5, 0.001 % Bromphenolblau) versetzt und mit dem Nunc 384 Pin Replikator unter Verwendung des Nunc Replicator Systems (Nunc GmbH & Co.KG, Wiesbaden) in 20 Wiederholungen auf Qiabran Membranen (Qiagen, Hilden) aufgestempelt. Die Membranen wurden mit 0,4 M NaOH für 30 Minuten zur Denaturierung der DNA inkubiert und mit 1 M Tris /HCl, pH = 7,5 für 3 Minuten neutralisiert. Die DNA wurde anschließend durch UV-Bestrahlung (120 mJ/cm²) gefolgt von Backen für 30 min bei 80°C fixiert.

[0118] Zur Herstellung geeigneter Hybridisierungssonden wurden RNA aus intakter und verwundeter Haut (siehe oben) sowie aus gut und schlecht heilenden Wundgewebe isoliert. Um Gewebe von Mäuse mit schlecht heilenden Wunden zu gewinnen, wurden BALB/c Mäuse vor der Verwundung mit Dexamethason (Injektion von 0,5 mg Dexamethason in isotonischer Salzlösung pro kg Körpergewicht zwei mal pro Tag für 5 Tage) behandelt bzw. alte Mäuse (12 Monate) verwundet. Die RNA aus Wundgewebe dieser Tiere sowie aus Kontrollen wurde wie oben beschrieben isoliert und jeweils cDNA synthetisiert. Danach wurden wie oben beschrieben zwei subtraktive Hybridisierungen (cDNA aus Dexamethason behandelten Tieren versus cDNA aus Kontrolltieren und umgekehrt) durchgeführt. Dies erfolgte wie oben beschrieben mit dem "PCR-Select cDNA Subtraction Kit". Diese subtrahierten cDNAs sowie die oben beschriebenen subtraktiven cDNAs (intakte Haut versus Wunde und umgekehrt) wurde mit der Restriktionsendonuklease RsaI behandelt und über Agarosegelelektrophorese gereinigt (Sambrook et al., supra, Kapitel 6, Seite 6.1 bis 6.35), um die cDNA- Synthese- und Amplifikationsprimer (siehe Manual "PCR-Select cDNA Subtraction Kit", Clontech) abzutrennen. Die cDNAs wurde dann mit der "random-hexamer priming" Methode (Feinberg und Vogelstein, 1983, Anal. Biochem. 132:6-13) radioaktiv markiert, um Hybridisierungssonden herzustellen.

[0119] Die Membran wurde für 30 min bei 65 °C in 25 ml Hybridisierungslösung vorinkubiert (25 mM Natriumphosphat, pH = 7,5, 125 mM NaCl, 7% SDS). Die Hybridisierungssonde wurde 10 min bei 100°C denaturiert, anschließend auf Eis abgekühlt, ca. 100 CPM pro ml zur Hybridisierungslösung gegeben und die Hybridisierung für 16 Stunden bei 65 °C im Hybridisierungssofen durchgeführt. Danach wurde die Membran zweimal für 10 min mit der Hybridisierungslösung ohne Sonde bei 65 °C gewaschen. Anschließend wurde die Membran mehrfach für jeweils 10 min in Waschlösung (2,5 mM Natriumphosphat, pH = 7,5, 12,5 mM NaCl, 0,7% SDS) bei 65°C gewaschen, bis in der abgegossenen Lösung keine Aktivität mehr nachgewiesen werden konnte. Die radioaktiven Signale wurden mit einem Phosphorimager (BioRad, Quantitiy One®) ausgewertet (Figur 1). Danach wurden diejenigen cDNAs ausgewählt, die mit den verschiedenen Sonden unterschiedliche Signalintensitäten ergaben. Von den entsprechenden Klonen wurden nach Standardmethoden (Sambrook et al., supra) Plasmid-DNA Präparationen angefertigt und die DNA Sequenz der Inserts analysiert. Figur 1 zeigt eine Übersicht über die Expressionsmuster verschiedener Gene, die durch diese Methode ermittelt werden konnten.

Beispiel 3: Analyse von wundheilungsrelevanten cDNA Sequenzen

[0120] Die cDNA Sequenz der Inserts aus Beispiel 2 wurden mit dem Programm SeqMan 4.01 der Firma DNASTar Inc. (GATC GmbH, Konstanz) auf Redundanz analysiert und nicht redundante Sequenzen wurden mit dem Programm BLAST 2.0 (Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-402) mit der aktuellen EMBL-(Stoesser et al., 1999, Nucleic Acids Res., 27:18-24), TREMBL-(Bairoch und Apweiler, 1997, Nucleic Acids Res. 25:31-26) und PIR- (George et al., 1996, Nucleic Acids Res. 24:17-20) und/oder GenBank- (Benson et al., 1999, Nucleic. Acids Res. 27:12-7) Datenbank verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß einige wundheilungsrelevante cDNA-Sequenzen von bekannten Genen stammen, die bisher aber noch nicht mit regenerativen Prozessen in Verbindung gebracht wurden.

[0121] So konnte das Gen *sp12* als wundheilungsrelevantes Gen identifiziert werden. In Figur 2 ist die Ausgangssequenz dargestellt, die zweimal in der wundspezifischen cDNA Bibliothek (s.o.) vorhanden war, in Figur 3 die Vollängensequenz von *sp12* aus der EMBL Datenbank (Eintrag MMSP1201, Accession No. M64086 (SEQ ID Nr. 60), die mit hoher Signifikanz (BLAST Score = 883) mit der Ausgangssequenz übereinstimmt. Ein Vergleich der beiden Sequenzen zeigt, das die Ausgangssequenz das 3'-Ende der *sp12*-cDNA enthält (unterstrichene Sequenz in Figur 3). Die *Sp12* *sp12*-cDNA codiert für das Protein "alpha-1-antichymotrypsin-like protein EB22/4" (PIR: JH0494), dessen funktionelle Variante im Mensch "alpha1-antichymotrypsin" ist (Datenbankeinträge: Protein: PIR: E55627, cDNA: EMBL: K01500 (SEQ ID Nr. 71)). Die funktionellen Varianten des Proteins in Maus und Mensch haben ca. 60% Sequenzhomologie.

Entsprechende Analysen wurden mit allen anderen ermittelten cDNA Fragmenten durchgeführt und eine Liste derjenigen gefundenen Datenbankeinträge erstellt, die ein signifikantes diagnostisches oder therapeutisches Potential haben (Tabelle 2 bis 4).

5 Beispiel 4: Verifikation des Expressionsmusters wundheilungsrelevanter cDNAs mittels "RNase Protection Assays"

[0122] Die differenzielle Expression der Gene wurde mit Hilfe des "RNase Protection Assays" verifiziert. Der Test wurde wie in der Literatur beschrieben durchgeführt (Sambrook et al., supra Kapitel 7, Seite 7.71 bis 7.78; Werner et al., 1992; Growth Factors and Receptors: A Practical Approach 175-197, Werner, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 6896-6900). Es wurde in vitro transkribierte und radioaktiv markierte Gegenstrang RNA der isolierten Klone als Hybridisierungssonde eingesetzt. Als interne Kontrolle diente eine Gegenstrang RNA Sonde der murinen GAPDH-cDNA (Länge des Transkripts ohne Vektorsequenz: 120 Basenpaare, Figur 4), kloniert in pBluescript II KS (+) (Stratagene) mit Hilfe der Restriktionsendonukleasen XbaI und HindIII. Dieses Plasmid wurde vor der Transkription mit XhoI linearisiert. Die Plasmide der klonierten cDNA-Fragmenten der identifizierten cDNAs wurden ebenfalls vor der Transkription mit Restriktionsendonukleasen linearisiert. So wurde beispielsweise der *spi2* Klon mit HindIII linearisiert (Länge des Transkripts ohne Vektorsequenz: 322 Basenpaare, Figur 3). Die Transkription wurde mit T7 Polymerase (Roche Diagnostics, Mannheim) in Gegenwart von ³²P-UTP (35 µCi/Ansatz) (Amersham, Braunschweig) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Nach einem DNase Verdau (Boehringer, 40 U/Ansatz) wurden die nicht eingebauten Nukleotide mit Hilfe einer Säulenchromatographie (Pharmacia, Microspin Combi-Pack S200) nach Angaben des Herstellers entfernt und die Sonden durch eine Gelelektrophorese und Elution aufgereinigt (Sambrook et al., supra, Kapitel 6, Seite 6.36 bis 6.48). Für die Hybridisierungsreaktion wurden je ca. 10⁵ CPM des markierten Transskripts eingesetzt. 20 µg Gesamt-RNA wurden hierfür mit entsprechenden Mengen Transkript (spezifische Probe *spi2* und interne Kontrolle GAPDH) gefällt, in 30 µl Hybridisierungspuffer (80% entionisiertes Formamid, 400 mM NaCl, 40 mM Pipes pH 4,6, 1 mM EDTA) aufgenommen und über Nacht bei 42°C hybridisiert. Anschließend wurde ein RNase T1 Verdau (Boehringer, 200 U/Ansatz) durchgeführt. Nach Inaktivierung der RNase durch Proteinase K Verdau (Boehringer, 44 µg/Ansatz) und einer Phenolextraktion wurden die Proben mit Isopropanol nach Standardmethoden (Sambrook et al., supra) präzipitiert. Die Proben wurden anschließend gelektrophoretisch auf einem denaturierendem 5% Acrylamidgel (6M Harnstoff) aufgetrennt. Das Gel wurde getrocknet und die radioaktiven Signale mit einem Phosphorimager (BioRad, Quantity One®) ausgewertet (Figur 5).

30 Beispiel 5: Verifikation des Expressionsmusters wundheilungsrelevanter cDNAs mittels "real time quantitative RT-PCR"

[0123] Eine weitere Verifikation der differentiellen Expression der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren erfolgte über eine real-time RTPCR im ABI Prism 7700 Sequence Detection System (PE Applied Biosystems). Das Gerät war mit der ABI Prism 7200/7700 SDS-Software Version 1.6.3 (1998) ausgestattet. Der Nachweis von PCR Produkten erfolgte während der Amplifikation der cDNA mit Hilfe des Farbstoffs SYBR Green 1, dessen Fluoreszenz durch Bindung an doppelsträngige DNA stark erhöht wird (Karlsen et al. 1995, J. Virol. Methods. 55: 153-6; Wittwer et al., 1997, BioTechniques 22:130-8, Morrison et al., 1998, BioTechniques 24: 954-62). Basis für die Quantifizierung ist der PCR Zyklus ("threshold cycle", C_T-Wert), der erreicht ist, wenn das Fluoreszenzsignal einen definierten Schwellenwert übersteigt. Die Auswertung erfolgt über die ΔΔ-CTC_T-Methode (User Bulletin #2, Relative Quantitation of Gene Expression, PE Applied Biosystems, 1997). Die Abundanz der cDNAs wurden relativ zu einer endogenen Referenz (GAPDH) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

[0124] Normal heilende Tag 1-Wunden und intakte Haut wurde aus mit isotonischer Kochsalzlösung behandelten, 10 Wochen alten BALB/c Mäusen durch Scherenschnitt wie oben beschrieben gewonnen. Um Gewebe von Mäusen mit schlecht heilenden Wunden zu gewinnen, wurden BALB/c Mäuse vor der Verwundung mit Dexamethason (0,5 mg Dexamethason in isotonischer Salzlösung pro kg Körpergewicht i.p. zwei mal pro Tag für 5 Tage) behandelt.

[0125] Gesamt-RNA wurde wie oben beschrieben aus Haut und Wundgewebe gewonnen und 1 µg Gesamt-RNA wurde mit dem TaqMan Reverse Transcription Reagents Kit (PE) nach den Empfehlungen des Herstellers (SYBR Green PCR and RT-PCR Reagents-Protokol, PE Applied Biosystems, 1998) in einem Thermocycler (GeneAmp PCR-System 9700, PE) revers transkribiert. Die Primer für die Amplifikation der *spi2* cDNA (*spi2 spi2*-Primer 1: CTGTCC-TCTGCTTCCAGATG (SEQ ID Nr. 67), *spi2*-Primer 2: TCCAGTTGTGTCCATTGTCA (SEQ ID Nr. 68) und der Referenz (GAPDH-Primer1: ATCAACGGGAAGCCCATCA (SEQ ID Nr. 69), GAPDH-Primer2: GACATACTCAGCAC-CGGCCT (SEQ ID Nr. 70)) wurden anhand der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäure und der bekannten Sequenz von GAPDH mit der Primer-Express-Software für Macintosh PPC Version 1.0 (PE Applied Biosystems, P/N 402089, 1998) ausgewählt. Für die PCR wurde das SYBR Green PCR Core Reagents Kit (4304886, PE Applied Biosystems) verwendet. Die Konzentration der Primer in der PCR wurde zunächst im Bereich von 50 nM bis 600 nM optimiert und die Spezifität der PCR durch Analyse der Länge der amplifizierten Produkte in einer Agarose-Gel-Elektrophorese geprüft. Anschließend wurde mittels einer Verdünnungsreihe die Effizienz der PCR-Systeme ermittelt (User

Bulletin #2, Relative Quantitation of Gene Expression, PE Applied Biosystems, 1997). Dabei ergab sich, daß für beide cDNAs die Effizienz der Amplifikation bei 100% lag, d. h. bei jeder 1:2 Verdünnung der cDNA wurde ein Zyklus mehr benötigt, um den Fluoreszenzschwellenwert zu überschreiten.

- [0126] Für die Quantifizierung wurden je Ansatz cDNA aus 10 ng revers transkribierter Gesamt-RNA in einem Gesamtvolumen von 25 µl amplifiziert. Die Laufbedingungen für die PCR entsprachen den Angaben des Herstellers (PE Applied Biosystems, SYBR Green PCR and RT-PCR Reagents Protocol, 1998). Die C_T Werte wurden analysiert und die Abundanz von *spi2* wurde berechnet. Auch mit dem zweiten Assay konnte die Induktion von *spi2* in gut heilenden Wunden, die Reduktion der Induktion in schlecht heilenden Wunden Dexamethason behandelte Tiere und die Reduktion der Expression in intakter Haut von Dexamethason behandelten Tieren bestätigt werden. Die leichten Abweichungen der absoluten Werte sind auf die unterschiedlichen Testsysteme zurückzuführen.

Beispiel 6: Verifikation der Sequenz der cDNA von spi2

- [0127] Um die cDNA Sequenz von *spi2* zu verifizieren, wurden anhand der Datenbanksequenz Oligonukleotide synthetisiert (Primer1: ACTGCAGAACACAGAAGATGGCTTTCATTG (SEQ ID Nr. 71), Primer 2: CCGGGAAGAAGCGTCAACACTTGGGGAGTT (SEQ ID Nr. 72)). Mit diesen Primern wurde mit Hilfe des "Advantage cDNA PCR Kit" startend von Maus Wund-cDNA (s.o.) der kodierende Bereich der cDNA von *spi2* (Figur 3) amplifiziert. Die PCR Reaktion wurde nach Angaben des Herstellers angesetzt und die Amplifikation erfolgte für 40 Zyklen (30" 94°C, 30" 64°C, 1,5' 72°C) wobei die Denaturierungszeit im ersten Zyklus auf 1,5 Minuten und die Syntheszeit im letzten Zyklus auf 6,5 Minuten ausgedehnt wurde. Das PCR Produkt (1309 bp) wurde über Agarose- Gelelektrophorese gereinigt (Sambrook et al., supra) und mit Hilfe des pCR2.1TOPO Klonierungskits (Invitrogen) nach Anweisungen des Herstellers in den Vektor pCR2 kloniert. Die Sequenz von 3 unabhängigen Klonen wurde mit Standardmethoden analysiert und die Konsensussequenz mit Hilfe des Programms SeqMan2 (s.o.) bestimmt (Figur 6). Dabei zeigte sich, daß die hier bestimmte cDNA Sequenz in Wundgewebe leicht von der veröffentlichten Sequenz (Inglis et al., 1991, Gene 106:213-20) abweicht, ebenso wie die kodierten Proteine beider Sequenzen (Figur 7). Beide Polypeptide haben vergleichbare Homologiegrade von 60% zur menschlichen Sequenz, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die Polypeptide funktionellen Varianten des Gens darstellen. Gründe für die Abweichung könnten in dem unterschiedlichen Ausgangsmaterial für die cDNA Synthese (Wundgewebe versus Kondrozyten Zelllinie) oder in unterschiedlichen Allelen des Gens im Spender begründet liegen.

Beispiel 7: Klonierung des menschlichen Homologs zu mKAP13

- [0128] Mit der veröffentlichten Proteinsequenz von mKAP13 (Aoki et al., 1998, J. Invest. Dermatol. 111, 804-9) wurden die menschliche EST-Datenbank GenBank dbest (Benson et al., supra) mit Hilfe des BLAST Programms (Altschil et al., supra) nach homologen Sequenzen durchsucht. Es fanden sich vier Sequenzeinträge (W76571, W72002, AA055832 und AA055833) die mit dem Maus mKAP13 und/oder mit den gefundenen ESTs Ähnlichkeiten aufwiesen. Aus den vier Sequenzen wurde mit Hilfe des Programms SeqMan die Konsensussequenz ermittelt und PCR Primer konstruiert (AACTCAGCTGAACTCACATCTCCCGTCAAC (SEQ ID Nr. 73) und GTCTGAAAGAACTAGCCTGTCCAGCCAGTA (SEQ ID Nr. 74)). Mit diesen Primern wurde wie oben beschrieben (siehe Beispiel 6) mit Hilfe der PCR aus cDNA, die aus intakter menschlicher Haut gewonnen wurde (siehe Beispiel 1), das menschliche Homolog von mKAP13 amplifiziert, kloniert und sequenziert (Figur 8). Dabei ergab sich, daß durch die allgemein bekannte schlechte Qualität der EST Sequenzen, die tatsächliche Sequenz deutlich von der durch die EST-Assemblierung vorhergesagte Sequenz abwich, so daß die Auswahl der Primer sehr kritisch für den Erfolg der Klonierung war.

- [0129] Beispiel 8: Analyse des Expressionsmusters wundheilungsrelevanter cDNAs in verschiedenen Wundheilungszuständen der Maus mittels "TaqMan Analyse"

- Die Regulation der Expression wundheilungsrelevanter cDNAs in verschiedenen Wundheilungszuständen der Maus wurde mittels "TaqMan Analyse" im Gene-Amp5700 von Applied Biosystems untersucht. Normal heilende Tag 1-Wunden und intakte Haut wurde aus mit isotonischer Kochsalzlösung behandelten 10 Wochen alten BALB/c Mäusen durch Scherenschnitt wie oben beschrieben gewonnen. Um Gewebe von Mäusen mit schlecht heilenden Wunden zu gewinnen, wurden BALB/c Mäuse vor der Verwundung mit Dexamethason (0,5 mg Dexamethason in isotonischer Salzlösung pro kg Körpergewicht i.p. zwei mal pro Tag für 5 Tage) behandelt. Als Kontrolle wurde intakte Haut von Mäusen verwendet, die mit Dexamethason wie oben beschrieben behandelt wurden. Um Gewebe von jungen und alten Mäusen zu gewinnen, wurden unbehandelte Tag 1-Wunden und intakte Hautproben von 4 Wochen alten und 12 Monate alten BALB/c Mäusen verwendet. Wundgewebe und intakte Haut von Mäusen mit Diabetes (*db/db* Maus) wurde erhalten, indem unbehandelte Tag 1-Wunden und intakte Haut von 10 Wochen alten C57B/Ks-*db/db* Ola Mäusen mittels Scherenschnitt isoliert wurden. C57B/Ks wildtyp Mäuse wurden dabei als Kontrolltiere eingesetzt. Von

letzteren Tieren wurde ebenfalls intakte Haut sowie unbehandelte Tag 1-Wunden gewonnen.

[0130] Die Isolierung der RNA erfolgte durch Homogenisieren der Biopsien in RNAClean Puffer (AGS, Heidelberg), dem 1/100 Volumenanteil 2-Mercaptoethanol zugesetzt worden war unter Verwendung eines Dispersers. Anschließend wurde die RNA durch zweimaliges Phenolisieren mittels mit Wasser gesättigtem saurem Phenol und in Gegenwart von 1-Brom-3-Chlor-Propan extrahiert. Anschließend wurden eine Isopropanol- und eine Ethanol-Fällung durchgeführt und die RNA mit 75% Ethanol gewaschen. Danach wurde ein DNase I Verdau der RNA durchgeführt. Hierzu wurden 20 µg RNA (ad 50 µl mit DEPC-behandeltem Wasser) mit 5,7 µl Transkriptions-Puffer (Roche), 1 µl RNase Inhibitor (Roche; 40 U/µl) und 1 µl DNase I (Roche; 10 U/µl) 20 min bei 37°C inkubiert. Dann wurde wiederum 1 µl DNase I zugegeben und weitere 20 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die RNA phenolisiert, Ethanol-gefällt und gewaschen. Alle oben aufgeführten Schritte wurden mit DEPC (Diethylpyrocarbonat)-behandelten Lösungen bzw. Flüssigkeiten durchgeführt soweit diese keine reaktiven Aminogruppen enthielten. Anschließend erfolgte die Herstellung von cDNA aus der extrahierten RNA. Dies erfolgte in Gegenwart von 1 x TaqMan RT-Puffer (Perkin Elmer), 5,5 mM MgCl₂ (Perkin Elmer), je 500 µM dNTPs (Perkin Elmer), 2,5 µM Random Hexamere (Perkin Elmer), 1,25 U/µl MultiScribe Reverse Transcriptase (50 U/µl Perkin Elmer), 0,4 U/µl RNase Inhibitor (20 U/µl, Perkin Elmer), 20 µl RNA (50 ng/µl) und DEPC-behandeltem Wasser (ad 100 µl Volumen). Nach Zugabe der RNA und guter Durchmischung wurde die Lösung auf 20,2 ml Gefäße verteilt (je 50 µl) und die reverse Transkription in einem Temperatur-Cycler durchgeführt (10 min bei 25°C; 30 min bei 48°C und 5 min bei 95°C). Die nachfolgende Quantifizierung der cDNA erfolgte mittels quantitativer PCR unter Verwendung des SYBR Green PCR Master Mixes (Perkin Elmer), wobei für jede zu bestimmende cDNA Spezies eine Dreifachbestimmung (jeweils mit Target-Primern und GAPDH-Primern) durchgeführt wurde. Die Stammlösung für jedes Triplet enthielt bei 57 µl Gesamtvolumen 37,5 µl 2 x SYBR Master Mix, 0,75 µl AmpErase UNG (1 U/µl) und 18,75 µl DEPC-behandeltes Wasser. Pro Dreifachbestimmung wurden zu 57 µl Stammlösung je 1,5 µl Vorwärts- und Rückwärts-Primer in einem zuvor optimierten Konzentrationsverhältnis hinzugefügt. Je 60 µl der Stammlösung/Primer-Mischung wurde mit 15 µl cDNA-Lösung (2 ng/µl) gemischt und auf 3 Wells verteilt. Parallel dazu wurde eine Stammlösung mit Primern zur Bestimmung von GAPDH (SEQ ID Nr. 69 und SEQ ID Nr. 70) als Referenz hergestellt, mit weiteren 15 µl der gleichen cDNA-Lösung gemischt und auf 3 Wells verteilt. Außerdem wurden um eine Standardkurve für die GAPDH-PCR zu erstellen verschiedene cDNA-Lösungen als Verdünnungsreihe hergestellt (4 ng/µl; 2 ng/µl; 1 ng/µl; 0,5 ng/µl und 0,25 ng/µl). Je 15 µl dieser cDNA-Lösungen wurden mit 60 µl Stammlösung/Primer-Mischung zur Bestimmung von GAPDH gemischt und auf 3 Wells verteilt. Ebenso wurde eine Standardkurve für die PCR des Targetgens erstellt; dabei wurden dieselben Verdünnungen, die auch für die GAPDH-Standardkurve zum Einsatz kamen, verwendet. Als Kontrolle diente ein PCR Ansatz ohne cDNA. Zu jeweils 60 µl Stammlösung/Primer-Mischung von jeweils Target und GAPDH wurden je 15 µl DEPC-Wasser gegeben, gemischt und jeweils auf 3 Wells verteilt. Die Amplifikation der Ansätze wurde im Gene-Amp 5700 durchgeführt (2 min bei 50°C; 10 min bei 95°C, gefolgt von 3 Zyklen mit 15 sek bei 96°C und 2 min bei 60°C; danach 37 Zyklen mit 15 sek bei 95°C und 1 min bei 60°C). Die Auswertung erfolgte durch die Bestimmung der relativen Abundanz jedes Targetgens im Bezug auf die GAPDH Referenz. Dazu wurde zuerst eine Standardkurve erstellt, indem die C_T-Werte der Verdünnungsreihe gegen den Logarithmus der cDNA-Menge im PCR-Ansatz (in ng umgeschriebener RNA) aufgetragen wurde und die Steigung (s) der Geraden ermittelt wurde. Die Effizienz (E) der PCR ergibt sich dann wie folgt: $E = 10^{-1/s} - 1$. Die relative Abundanz (X) der untersuchten cDNA Spezies (Y) im Bezug auf GAPDH ist dann: $X = (1 + E_{GAPDH})^{C_T(GAPDH)} / (1 + E_Y)^{C_T(Y)}$. Anschließend wurden die Zahlenwerte normiert, indem die Menge an cDNA aus intakte Haut von 10 Wochen alten BALB/c Kontrolltieren bzw. die intakte Haut der C57B/Ks Kontrolltiere gleich 1 gesetzt wurden. Die relativen Änderungen der Expression in verschiedenen Wundheilungszuständen sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

[0131] So konnte beispielsweise unter Verwendung geeigneter Primer (p68-Primer 1: CCTTATCTCTGTGCTTCGGGAA (SEQ ID Nr. 83); p68-Primer 2: CGACCTGAACCTCTGTCTTCG (SEQ ID Nr. 84)) gezeigt werden, daß deutlich weniger *p68 Helikase* mRNA in Wunden von Kontrollmäusen im Vergleich zu intakter Haut vorhanden ist. Zudem wurde auch in Wunden von alten und jungen Mäusen eine deutlich verringerte Expression beobachtet. Dagegen war die Menge an *p68 Helikase* mRNA in schlecht heilenden Wunden von mit Dexamethason behandelten Tieren stark erhöht. Außerdem wurde auch in Wunden von diabetischen Mäusen eine Erhöhung der Expression im Vergleich zu intakter Haut festgestellt, während in Wunden der Kontrolltiere eine Erniedrigung der Expression beobachtet wurde. Dies verdeutlicht, daß die p68 Helikase während der Wundheilung differentiell exprimiert wird. Darüber hinaus zeigt dieses Experiment, daß eine Erhöhung der p68 Helikase Expression mit einer gestörten Wundheilung einhergeht und daß bevorzugt die Verringerung der p68 Helikase Expression und/oder Proteinaktivität für eine normal verlaufende Wundheilung essentiell ist.

Beispiel 9: Nachweis der differentiellen Expression von wundrelevanten Genen in humanem Wundgewebe mittels "TaqMan Assay"

[0132] Mäuse haben sich als geeignetes Modellsystem für die Untersuchung der Wundheilung im Menschen erwiesen. Trotzdem sollte überprüft werden, ob das in der Maus beobachtete, wundheilungsspezifische Expressionsmuster

der erfindungsgemäß verwendbaren Nukleinsäuren auch im Menschen nachgewiesen werden kann. Dazu wurden von gesunden Probanden aus unbehandelter intakter Haut, von Tag 1-Wunden oder von Tag 5-Wunden mittels 4 mm bzw. 6 mm Stanzen Hautproben entnommen. Von jeder Gruppe (intakte Haut, Tag 1-Wunde, Tag 5-Wunde) wurden die Biopsien von jeweils 14 Probanden gepoolt. Außerdem wurde von Patienten mit chronischen venösen Ulzera (Ulcera cruris venosum) Stanzbiopsien gleichzeitig sowohl von intakter Haut als vom Wundgrund und Wundrand entnommen. Von jeder Gruppe (intakte Haut, Wundrand, Wundgrund) wurden die Biopsien von jeweils 6 Probanden gepoolt. Aus allen Biopsien wurde, wie im Beispiel 8 beschrieben, RNA isoliert, danach DNase I verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben. Die Quantifizierung wundheilungsrelevanter cDNAs erfolgte ebenfalls wie in Beispiel 8 beschrieben. Die Ergebnisse der Experimente sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Für die Analyse der p68 Helikase wurden die Primer für die Amplifikation (hGAPDH-Primer 1: CATGGGTGTGAACCATGAGAAG (SEQ ID Nr. 75); hGAPDH-Primer 2: CTAAGCAGTTGGTGGTGCAGG (SEQ ID Nr. 76), hp68-Primer 1: GAGGCCATTTCCAGCGACT (SEQ ID Nr. 77), hp68-Primer 2: GAATAACCCGACATGGCGTC (SEQ ID Nr. 78)) anhand der bekannten Sequenzen von humanem GAPDH (GenBank: M17851) und humaner p68 Helikase (Embl: X15729) ausgewählt. Für die Quantifizierung wurden je Ansatz cDNA aus 10 ng revers transkribierter Gesamt-RNA in einem Gesamtvolumen von 25 µl amplifiziert. Die PCR wurde entsprechend den Angaben des Herstellers (PE Applied Biosystems, SYBR Green PCR and RT-PCR Reagents Protocol, 1998) durchgeführt. Die C_T-Werte wurden analysiert und daraus wurde die Häufigkeit von hp68 Helikase mRNA relativ zu GAPDH mRNA berechnet. Es zeigte sich, daß die Menge an hp68 Helikase mRNA in humanen Tag 1-Wunden um ca. 60 % im Vergleich zur Menge in intakter Haut reduziert war (Tabelle 7). Dies korrelierte mit der Regulation der Expression des murinen p68 Helikase Homologs in normal heilenden Wunden von 10 Wochen alten Kontrollmäusen als auch in Wunden von jungen und alten BALB/c Mäusen im Vergleich jeweils zu intakter Haut (Tabelle 6). Bei diesen Versuchen wurde eine um 30% bis 70% verminderte Expression in Tag 1-Wunden beobachtet.

[0133] In humanen Tag 5-Wunden wurde ein Wiederanstieg der Menge an hp68 Helikase mRNA auf 60% des Wertes in intakter Haut beobachtet, was darauf hinweist, daß die Regulation der Expression in einer sehr frühen Phase der Wundheilung essentiell ist. Die Analyse von normal heilenden Tag 5-Wunden von 10 Wochen alten BALB/c Mäusen ergab, daß auch im murinen Zellsystem die Menge an muriner p68 Helikase mRNA auf 67% des Wertes in intakter Haut ansteigt. Somit ist auch die Kinetik der Expression von p68 Helikase in normal heilenden Wunden sowohl in der Maus als auch im Menschen vergleichbar. Somit konnte in diesem Versuch gezeigt werden, daß die im Maussystem als wundrelevant identifizierten Gene auch im Menschen differentiell exprimiert werden. Dies untermauert das Ergebnis des Versuchs aus Beispiel 8, bei dem nachgewiesen werden konnte, daß p68 Helikase essentiell für die Wundheilung ist. Zudem zeigte sich, daß im Ulkus, der einen gestörten Wundheilungsprozeß darstellt, im Bezug auf die intakte Haut dieser Patienten keine Verringerung der p68 Helikase Expression wie in der normal verlaufenden Wundheilung feststellbar ist, sondern vielmehr eine leichte Zunahme der Expression beobachtbar ist. Diese ist vor allem im Wundgrund besonders deutlich. Dies beweist, daß die Regulation der Expression nicht nur eine essentielle Rolle für die Wundheilung im Menschen spielt, sondern darüber hinaus für den normalen Verlauf der Wundheilung essentiell ist. Eine gestörte, vorzugsweise eine verstärkte Expression der p68 Helikase kann zu schweren Wundheilungsstörungen führen.

Beispiel 10: Lokalisation wundrelevanter Gene in humaner intakter Haut und in Wunden mittels in situ Hybridisierung

[0134] Um weitere Informationen über die Bedeutung der als wundrelevant identifizierten Gene zu erhalten, wurde die mRNA in Schnitten von humanen Wunden und von intakter Haut mittels radioaktiver oder nicht-radioaktiver *in situ* Hybridisierung nachgewiesen. Der Erfolg einer *in situ* Hybridisierung hängt kritisch von einer Vielzahl von Parametern ab, z.B. von der Abundanz der mRNA im Gewebe, einer optimalen Hybridisierungstemperatur oder der Stringenz der Wasch-Schritte im Anschluß an die Hybridisierung. Auch die Wahl einer geeigneten Sondensequenz ist essentiell. Für das Gelingen des Experiments sind daher aufwändige Optimierungsschritte nötig. Trotz der experimentellen Hindernisse konnte mittels *in situ* Hybridisierung die Wundrelevanz von MRP-8, MRP-14 und p68 Helikase, die bereits in Beispiel 8 gezeigt wurde, untermauert werden.

[0135] Für das Experiment wurden gesunden Patienten Biopsien von intakter Haut als auch von normal heilenden Tag 5-Wunden wie in Beispiel 9 beschrieben entnommen. Gewebeschnitte wurden in 4% Paraformaldehyd fixiert, mit Proteinase K (1 µg/ml isotonischer Salzlösung) für 10 min bei 37°C behandelt, wiederum mit Paraformaldehyd und anschließend mit Acetanhydrid (0,5 ml in 0,1 M Triethanolamine, pH 8,0) behandelt.

[0136] Die Lokalisierung der mRNA von humanem MRP8 und MRP14 erfolgte durch nicht-radioaktive *in situ* Hybridisierung. Dazu wurde ein partielles humanes MRP8 cDNA-Fragment mittels PCR amplifiziert. Die dabei verwendeten Primer enthielten dabei zusätzlich zum MRP8-homologen Abschnitt einen RNA-Polymerase-Promoter zur Herstellung von Ribosonden (verwendeter antisense Primer (T7-MRP8): TAATACGACTCACTATAGGGCCACGCCCATCTTTAT-CACCAG (SEQ ID Nr. 79); verwendeter sense Primer (T3-MRP8): AATTAACCCCTCACTAAAGGGGGAATTTCCATGCGTCTACAGG (SEQ ID Nr. 80). Das amplifizierte cDNA-Fragment wurde in den pCR 2.1 TOPO Vektor (Invitrogen) kloniert und anschließend durch Sequenzierung verifiziert. Die Herstellung der antisense Ribsonde und der sense-

Kontrolle erfolgte unter Verwendung des DIG RNA Labelling Mixes (Roche) und der jeweiligen RNA Polymerase nach den Angaben des Herstellers. Die anschließende *in situ* Hybridisierung wurde wie bei Komminoth et al. (1992, Histochemistry 98:217-228) beschrieben durchgeführt.

[0137] Im Vergleich zur intakten Haut konnte in humanen Tag 5-Wunden mit der antisense-Sonde eine starke Induktion der mRNA Expression in den suprabasalen Zellschichten des hyperproliferativen Epithels festgestellt werden, während mit der sense-Sonde keine Färbung beobachtet wurde. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der quantitativen Analyse der Menge an muriner *Mrp8* mRNA mittels "TaqMan Analyse", bei der eine deutliche Hochregulation in Tag 1-Wunden (Tabelle 6) und auch in Tag 5-Wunden festgestellt wurde. Zusätzlich zur Verifikation der Hochregulation der Genexpression verdeutlicht die Lokalisierung im hyperproliferativen Epithel, daß das Gen eine wichtige Rolle bei einem zentralen Prozeß der Wundheilung spielt. Somit konnte in diesem Experiment die Wundrelevanz des im Maussystem identifizierten *Mrp8* im Menschen untermauert werden.

[0138] Die Lokalisierung von MRP-14 erfolgte analog zur Lokalisierung von MRP-8, wobei als antisense Primer der Sp6-MRP-14 Primer (ATTAGGTGACACTATAGAATAC CCC GAG GCC TGG CTT ATG GT; SEQ ID Nr. 125) und als Kontroll-sense Primer der T3-MRP-14 Primer (AATTAACCCCTCACTAAAGGGG GTG GCT CCT CGG CTT TGA CA; SEQ ID Nr. 126) verwendet wurden. Die Lokalisierung in intakter Haut und in Tag 5-Wunden erfolgte wie für MRP-8 beschrieben.

[0139] Es zeigte sich, daß auch die MRP-14 mRNA stark in den suprabasalen Zellschichten des hyperproliferativen Epithels exprimiert wird, während mit der sense-Sonde keine Färbung beobachtet wurde. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der quantitativen Analyse der Menge an muriner *Mrp14* mRNA mittels "TaqMan Analyse", bei der eine deutliche Hochregulation in Tag 1-Wunden (Tabelle 6) und auch in Tag 5-Wunden festgestellt wurde. Somit konnte in diesem Experiment die Wundrelevanz des im Maussystem identifizierten *Mrp-14* im Menschen untermauert werden. Darüber hinaus beweist dieses Experiment, daß beide Monomere des Heterodimers MRP-14/MRP-8 in gleicher Weise wundreguliert sind. Die Expression von MRP-14/MRP-8 in den suprabasalen Keratinozyten des hyperproliferativen Epithel zeigt zudem, dass das Dimer nicht nur wie bisher vermutet an inflammatorischen Prozessen beteiligt ist, sondern eine essentielle Funktion bei der Proliferation und/oder Differenzierung der Keratinozyten im Verlauf der Wundheilung hat.

[0140] Die Lokalisierung der p68 Helikase in humanen Haut- und Wundbiopsien erfolgte durch radioaktive *in situ* Hybridisierung. Dazu wurden Paraformaldehyd-fixierte Schnitte von Proben intakter Haut und Tag 5-Wunden in Paraffin eingebettet. Die Herstellung der Hybridisierungssonde basierte auf der *in vitro* Transkription von einem partiellen cDNA-Fragment der humanen p68 Helikase in Gegenwart von α -³⁵S-UTP. Die Herstellung des PCR-Produkts erfolgte mit Primern, an die die Promotersequenzen für eine Transkription in sense und antisense Richtung angefügt wurden. (T3-p68-Primer: AATTAACCCCTCACTAAAGGGGGCAACATTACTTCCATATTGC (antisense-Primer mit T3-Promotor; SEQ ID Nr. 81), T7-p68-Primer: TAATACGACTCACTATAGGGCGAGACAGGGAAACTATGAC (sense-Kontrollprimer mit T7-Promotor; SEQ ID Nr. 82). Für die *in vitro* Transkription wurden 60 μ Ci ³⁵S-UTP und je 5 mM ATP, GTP und CTP, sowie entweder 25 U T3 oder T7 RNA Polymerase (Roche), 1 μ g PCR-Produkt, 10 mM Dithiothreitol, 40 U RNase Inhibitor (Roche) und IX TB-Puffer (Roche) verwendet.

[0141] Die humanen Gewebeschnitte (siehe oben) wurden auf Objektträgern mit Proteinase K-behandelt, mit Paraformaldehyd fixiert und anschließend acetyliert. Anschließend wurde die Schnitte in einer Kammer, in der feuchte, mit 50% Formamid/4x SSC getränkte Whatman Papiere lagen, mit 30 μ l Hybridisierungslösung bedeckt und 2,5 h bei 60°C inkubiert. Danach wurden die Schnitte mit 0,7 x 10⁶ cpm radioaktiv markierter Ribosonde in 30 μ l Hybridisierungslösung 16 h bei 60°C inkubiert. Anschließend wurden die Schnitte unter stringenten Bedingungen gewaschen, mit RNase A inkubiert und mit Ethanol dehydratisiert. Die Schnitte wurden dann mit Photoemulsion (Kodak IBO 1433) überschichtet, unter Ausschluß von Licht und Sauerstoff für 2-6 Wochen bei 4°C gelagert und anschließend mittels Entwickler und Fixierer (Kodak IBO 1433) nach Angaben des Herstellers entwickelt.

[0142] Es zeigte sich, daß p68 Helikase in den basalen Zellschichten des Epithels in intakter Haut exprimiert wird, während mit der sense-Kontrollribosonde keine Hybridisierung nachweisbar war. In humanen Tag 5-Wunden wurde eine deutlich verminderte Expression in den basalen Zellschichten des Epithels beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der "TaqMan Analyse" humaner intakter Haut und humaner Tag 5-Wunden (Beispiel 9; Tabelle 7) und der "TaqMan Analyse" muriner Gewebeproben (Beispiel 8; Tabelle 6). Die Lokalisierung in den stark proliferierenden basalen Zellschichten des Epithels bestätigt zudem, daß die differentielle Expression der p68 Helikase eine wichtige Rolle bei der Wundheilung spielt. Der Versuch untermauert daher zusätzlich das Ergebnis von Beispiel 8, das zeigt, daß die Regulation der p68 Helikase Expression, vorzugsweise die Inhibition, für Wundheilung essentiell ist.

Beispiel 11: Verifikation der differentiellen Expression wundheilungsrelevanter Polypeptide

55

[0143] Um die essentielle Funktion der Polypeptide, die man im Maussystem als wundheilungsrelevant identifiziert hat, durch eine weitere Methode zu bestätigen, wurden Gewebeschnitte von humaner intakter Haut und humaner normal heilender Wunden mittels Immunfärbung untersucht. Der Erfolg einer Immunfärbung hängt, wie auch schon

die in situ Hybridisierung (Beispiel 10) entscheidend von den Versuchsbedingungen ab. Im Falle der Immunfärbung sind beispielsweise die Vorbehandlung der Gewebeschnitte, die Affinität des Antikörpers und die Nachweismethode kritisch für das Gelingen. Trotz dieser vielfältigen experimentellen Probleme, die sich ergeben können, konnte die wundheilungsspezifische Expression von MBNL und Rab2 und CBP (Beispiel 8) mittels Immunfärbung verifiziert werden.

[0144] Die Lokalisierung von humanem MBNL erfolgte mit einem polyklonalen Kaninchen Antikörper (Eurogenetec), der gegen die Peptide ArgGluPheGlnArgGlyThrCysSerArgProAspThrGluCys (SEQ ID Nr. 85; Eurogenetec) und ArgGluTyrGlnArgGlyAsnCysAsnArgGlyGluAsnAspCysArg (SEQ ID Nr. 86; Eurogenetec) gerichtet war. Native Kryoschnitte von intakter Haut und Tag 5-Wunden gesunder Patienten wurden durch Schneiden der Biopsien im Gefriermikrotom bei -20°C hergestellt. Die Schnitte wurden 10 min mit Aceton fixiert. Die Inkubation mit dem spezifischen Antiserum erfolgte eine Stunde bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer. Dafür wurden die Schnitte mit 100 µl verdünntem Serum (1:200 in PBS, 1% BSA) inkubiert. Als sekundärer Antikörper wurde ein Peroxidase-gekoppelter anti-Kaninchen Antikörper aus Ziege (Dianova) verwendet, der in einer 1:1000 Verdünnung (in PBS, 1% BSA) eingesetzt wurde. Die Schnitte wurden mit 100 µl der sekundären Antikörperlösung bedeckt und eine Stunde in der feuchten Kammer inkubiert. Anschließend wurden die Objektträger 3 Mal mit PBS gewaschen und die Nachweisreaktion durchgeführt. Dazu wurden die Schnitte 10 Minuten in Färbelösung (frisch hergestellt aus: 10 ml AEC-Lösung (5 mg/ml 3-Amino-9-Ethylcarbazol in Dimethylformamid); 200 ml 50 mM Natriumacetat, pH 5,2; 30 µl H₂O₂) inkubiert und kurz mit PBS gewaschen. Die Gegenfärbung erfolgte mit Mayer's Hematoxylin Lösung (Sigma) für 5 min bei Raumtemperatur. Nach dem Waschen mit Leitungswasser wurden die Schnitte 1 min in "Scott's Tap Water Substitute" (Sigma) inkubiert, wiederum mit Leitungswasser gewaschen und mit Immu-Mount (Shandon) eingebettet.

[0145] Das MBNL Protein ist in den basalen Zellschichten der intakten Haut stark exprimiert. Im Vergleich dazu weisen die suprabasalen Zellschichten eine wesentlich schwächere Expression auf. Im hyperproliferativen Epithel einer Wunde (am Tag 5 nach Wundsetzung) und in der wundnahen Epidermis findet man eine gleichmäßige Verteilung des Proteins über alle Zellschichten der Epidermis hinweg. Eine stärkere Konzentration des Proteins in der basalen Zellschicht ist hier nicht erkennbar. Das Experiment verdeutlicht, daß die Expression des wundrelevanten Gens MBNL nicht nur zeitlich sondern auch räumlich differentiell reguliert ist, was ein Wechselspiel zwischen verschiedensten Zelltypen impliziert. Dieses Beispiel zeigt klar, daß durch die Komplexität des Wundheilungsprozesses, die z.B. die zeitliche und räumliche Änderung der beteiligten Zelltypen umfasst, große Schwierigkeiten bei der Identifizierung wundrelevanter cDNAs auftreten können. Dies verdeutlicht umso mehr, daß es überraschend war, MBNL als wundrelevant identifizieren zu können und dass das richtige Design des Screens entscheidend zur Identifikation erfindungsgemäß verwendbarer, wundrelevanter Gene beigetragen hat.

[0146] Die Immunlokalisierung von sowohl Rab2 als auch CBP in humaner intakter Haut und humanen Tag 5-Wunden wurde an nativen Kryoschnitten durchgeführt, wie oben dargelegt. Die Immunfärbungsreaktion basierte auf dem Vectastain Universal Elite ABC Kit (Vector Laboratories, Inc., # PK-6200). Hierzu wurden die Schnitte zunächst mit Blockierungslösung (Pferde Serum in PBS) bedeckt und bei Raumtemperatur 20 min in einer feuchten Kammer inkubiert. Diese Lösung wurde anschließend abgezogen. Dann wurden die Schnitte mit 100 µl des polyklonalen Kaninchen anti-Rab2 Antikörpers (Santa Cruz, # sc-307; Verdünnung: 1:200 in PBS/1% BSA) bzw. des polyklonalen Kaninchen anti-CBP Antikörpers (Upstate Biotechnology, # 06-294; Verdünnung: 1:1500 in PBS/1% BSA) bedeckt. Die Inkubationsdauer betrug 30 min in einer feuchten Kammer. Danach wurden die Objektträger 3 Mal mit PBS gewaschen und anschließend für 30 min mit 100 µl des sekundären Antikörpers (Peroxidase gekoppelter Pferd anti Kaninchen und anti Maus Antikörper; Vector Laboratories, Inc.; # BA-1400) inkubiert. Die Objektträger wurden wiederum 3 Mal mit PBS gewaschen und anschließend mit jeweils 100 µl Vectastain Elite ABC Reagent (Vector Laboratories, Inc.) für 30 min bedeckt. Danach wurden die Objektträger mit PBS gewaschen und die Färbeschritte (Peroxidase-Substrat-Färbung und Hematoxylin Gegenfärbung) wie im oberen Abschnitt beschrieben durchgeführt.

[0147] Die Immunfärbung mit dem anti-Rab2 Antikörper zeigte eine starke Induktion der Proteinexpression in humanen Tag 5-Wunden in den suprabasalen Zellschichten des hyperproliferativen Epithels. Dies steht scheinbar im Gegensatz zu den Ergebnissen der "TaqMan Analyse" im murinen System, die eine leichte Erniedrigung der Menge an mRNA in Tag 1-Wunden ergaben (Tabelle 6). Die genauere Analyse der Kinetik der Expression in murinen Wunden ergab jedoch, daß ab Tag 3 nach Wundsetzung ein stetiger Anstieg der mRNA Menge mittels "TaqMan Analyse" zu beobachten ist, was bei Tag 5 in einer Verdoppelung und bei Tag 7 in einer Vervierfachung der *rab2* mRNA in Bezug auf die Menge bei Tag 3 resultiert. Dies wiederum korreliert mit dem beobachteten Anstieg der Proteinexpression in humanen Tag 5-Wunden. Wie schon im Falle der MBNL-Expression (siehe oberer Abschnitt) verdeutlichen die Daten wiederum die Komplexität des Wundheilungsprozesses, in diesem Falle die Komplexität der Expressionskinetik, die eine Identifizierung wundrelevanter Gene wesentlich erschwert. Somit konnte die essentielle Funktion von Rab2 im Verlauf der Wundheilung durch die Immunfärbung bestätigt werden.

[0148] Die Immunfärbung mit dem anti-CBP-Antikörper ergab, daß das "CREB binding protein" (CBP) in intakter Haut vor allem in den Basalzellen des Epithels exprimiert wird. Im hyperproliferativen Epithel am Tag 5 nach Verwundung finden sich deutlich weniger Zellen, die dieses Protein exprimieren. Dies stimmt mit der Beobachtung mittels

"TaqMan Analyse" überein, daß die Menge an *CBP* mRNA in Wunden von 10 Wochen alten Kontrolltieren, als auch in Tag 1-Wunden von jungen und alten Mäusen deutlich geringer ist als in der intakten Haut (Tabelle 6). Diese wund-spezifische Runterregulation konnte auch in murinen Tag 5-Wunden mittels "TaqMan Analyse" bestätigt werden. Daher konnte in diesem Experiment erneut die essentielle Funktion eines erfindungsgemäß verwendbaren Gens in der Wundheilung bestätigt werden.

Beispiel 12: Untersuchung der differentiellen Proteinexpression von p68 Helikase in intakter Haut, in normal heilenden Wunden und im Ulkus von Menschen mittels Immunfärbung

[0149] Es konnte gezeigt werden, daß die mRNA der *p68 Helikase* bei der Wundheilung sowohl im Menschen als auch in der Maus differentiell reguliert wird (Beispiele 8, 9). Dadurch konnte bewiesen werden, daß die p68 Helikase essentiell für die Wundheilung ist (Beispiel 8). Ein weiteres Experiment, durch das die Bedeutung der p68 Helikase verdeutlicht werden konnte, ist die Immunlokalisierung von p68 Helikase in Stanzbiopsien von humaner intakter Haut, von humanen Tag 5-Wunden gesunder Patienten und in Stanzbiopsien humaner Haut-Ulzera (*Ulcer cruris venosum*).

[0150] Dies erfolgte mit einem polyklonalen Kaninchen Antikörper (Eurogenetec), der gegen die Peptide CysAspGlu-LeuThrArgLysMetArgArgAspGlyTrpProAla (SEQ ID Nr. 87; Eurogenetec) und AsnThrPheArgAspArgGluAsnTyrAspArgGlyTyrSerSerCys (SEQ ID Nr. 88; Eurogenetec) gerichtet war. Die nativen Kryoschnitte der Gewebeproben wurden durch Schneiden der Biopsien im Gefriermikrotom bei -20°C hergestellt. Die Schnitte wurden anschließend 10 min mit Aceton fixiert. Die Inkubation mit dem spezifischen Antiserum erfolgte eine Stunde bei Raumtemperatur in einer feuchten Kammer. Dafür wurden die Schnitte mit 100 µl verdünntem Serum (1:200 in PBS, 1% BSA) inkubiert. Als sekundärer Antikörper wurde ein Peroxidase-gekoppelter anti-Kaninchen Antikörper aus Ziege (Dianova) verwendet, der in einer 1:1000 Verdünnung (in PBS, 1% BSA) eingesetzt wurde. Die Schnitte wurden mit 100 µl der sekundären Antikörperlösung bedeckt und eine Stunde in der feuchten Kammer inkubiert. Anschließend wurden die Objektträger 3 Mal mit PBS gewaschen und die Nachweisreaktion durchgeführt. Dazu wurden die Schnitte 10 Minuten in Färbelösung (frisch hergestellt aus: 10 ml AEC-Lösung (5 mg/ml 3-Amino-9-Ethylcarbazol in Dimethylformamid); 200 ml 50 mM Natriumacetat, pH 5,2; 30 µl H₂O₂) inkubiert und kurz mit PBS gewaschen. Die Gegenfärbung erfolgte mit Mayer's Hematoxylin Lösung (Sigma) für 5 min bei Raumtemperatur. Nach dem Waschen mit Leitungswasser wurden die Schnitte 1 min in "Scott's Tap Water Substitute" (Sigma) inkubiert, wiederum mit Leitungswasser gewaschen und mit Immu-Mount (Shandon) eingebettet.

[0151] Die Auswertung der Immunfärbung ergab, daß die p68 Helikase in intakter Haut stärker in den basalen Keratinozyten als in den suprabasalen Zellschichten exprimiert wird. Dagegen wird das Protein in normal heilenden Tag 5-Wunden im Bereich des Wundrands deutlich weniger stark exprimiert, wodurch ein räumlicher Protein-Gradient entsteht. Im Ulkus mit verzögerter Wundheilung wiederum findet diese Gradientenbildung und Verringerung der Expression in Richtung des Wundrandes nicht statt. Dies bestätigt, daß p68 Helikase im Verlauf der Wundheilung differentiell exprimiert wird, und daß die genaue Regulation für eine normal verlaufende Wundheilung essentiell ist. Somit konnte exemplarisch bestätigt werden, daß die Fehlregulation der wundrelevanten p68 Helikase zu Wundheilungsstörungen im Menschen führt und daß die p68 Helikase als therapeutisches Target geeignet ist: Wundheilungsstörungen können durch Modulation vorzugsweise durch Inhibition der p68 Helikase Aktivität behandelt werden.

Beispiel 13: Nachweis der Wundheilungsrelevanz von MRP8 mittels *in vivo* Applikation des Gens in Kaninchen-Wunden

[0152] Um zu bestätigen, daß MRP8 für den Prozess der normal verlaufenden Wundheilung eine entscheidende Rolle spielt, wurde der Einfluß von MRP8 auf die Wundheilung *in vivo* in männlichen, weißen Neuseeland Kaninchen untersucht. Die Wundheilung wurde anhand der Menge an Kollagen im Granulationsgewebe bestimmt, wobei eine verminderte Menge an Kollagen bezüglich einer normal heilenden Wunde auf eine verschlechterte Wundheilung hinweist. Dazu wurde ein Expressionsplasmid pMHintMRP8 hergestellt, das die kodierende Sequenz von MRP8 enthielt. Zunächst wurde ein geeigneter Expressionsvektor pMHint konstruiert, der ausgehend von pMH (Roche) hergestellt wurde, indem zwischen dem CMV Promotor und der Multiple Cloning Site in die HindIII Schnittstelle das Intron II des Insulins aus der Ratte eingefügt wurde. Unter Verwendung der Multiple Cloning Site wurde dann die MRP8 cDNA in pMHint kloniert. Hierzu wurde der kodierende Bereich der MRP8 cDNA mittels PCR amplifiziert (MRP8-Primer 1: GAG AGA GGT ACC ATG CCG TCT GAA CTG GAG (SEQ ID Nr. 127) und MRP8-Primer 2: GAG AGA GAC ACG TGC TAC TCC TTG TGG CTG TCT TTG (SEQ ID NR. 128)), anschließend mit KpnI und PmlI geschnitten, mit dem mit KpnI und PmlI geschnittenen Expressionsvektor pMHint ligiert und somit das Expressionplasmid pMHintMRP8 erhalten.

[0153] Für die Analyse des Einflusses von MRP8 auf die Wundheilung wurden zwei Kaninchen verwendet, die mit Xylazin und Ketamin (13 bzw. 87 mg/kg i.m.) betäubt und mit Enthaarungscreme behandelt wurden. Anschließend wurde Adrenalinlösung (2 % Xylocain und Adrenalin, 1:100.000, ASTRA) intradermal eingespritzt um Gefäßverengung zu erreichen und um die Haut vom darunterliegenden Ohrknorpel zu trennen. Mittels Stanzen wurden dann vier 8 mm

große Wunden auf der inneren Seite des Ohrs gesetzt. Jede Wunde wurde unter Verwendung der Helios Gene Gun (BioRad) entweder mit pHintMRP8 oder als Kontrolle mit pHint, in das das Luziferase-Gen kloniert worden war, bei einem Druck von 500 psi beschossen, wobei pro Schuß 0,5 µg Expressionsplasmid eingesetzt wurde, das auf Goldpartikeln (BioRad) immobilisiert worden waren. Anschließend wurden die Wunden mit einem semi-okklusiven Verband abgedeckt. Am Tag 10 nach Verwundung wurden die Tiere eingeschläfert, Wundbiopsien entnommen und Granulationsgewebe untersucht. Das Gewebe wurde in 1 N NH₄OH homogenisiert und mittels HPLC auf die Menge an Kollagen hin untersucht. Dabei wurde bei der Kontrolle ein Gesamtkollagengehalt von 195 µg/g Gewebe gemessen, während in Gewebe, das mit pHintMRP8 beschossen wurde eine um 74 % geringere Menge an Kollagen bestimmt wurde. Dies verdeutlicht, daß eine erhöhte Menge an MRP8 im Wundgewebe zu verschlechterter Wundheilung führt, wenn die Menge des Bindungspartners MRP-14 nicht beeinflußt wird. Dies läßt auf einen negativen Effekt des MRP-8-Homodimers auf die Wundheilung schließen. Da Bedingungen, die die Homodimerbildung verhindern, die Wundheilung positiv beeinflussen, ist die Expression und/oder Aktivität von MRP-8 zu modulieren, vorzugsweise zu inhibieren: so kann die Bildung von MRP-8-Homodimeren durch die Erniedrigung der MRP-8-Menge im Gewebe beispielsweise durch Verwendung von MRP-8-antisense-Oligonukleotiden verhindert werden. Auch die Verwendung eines anti-MRP-8 Antikörpers oder eines funktionellen Interaktors zur Sequestrierung der Monomere hätte diesen Effekt. Außerdem bietet sich Verwendung des MRP-8/MRP-14 Heterodimers als therapeutisch wirksames Agens an, das zur Erhöhung der Menge des Heterodimers im Vergleich zum negativ auf die Wundheilung wirkenden Homodimers führt. Die Applikation kann dabei beispielsweise durch rekombinant hergestellte Polypeptide oder durch gentherapeutische Expressionsplasmide erfolgen.

Tabelle 1

Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Kontrolltiere	Wunde Kontrolltiere	Intakte Haut Dexamethason	Wunde Dexamethason
KIAA0494	2,38E-03	1,15E-03	2,20E-03	2,71E-03
mas Onkogen	1,44E-05	2,00E-02	2,61E-05	1,68E-02
basic-leucine zipper nuclear factor JEM- 1	7,33E-04	2,08E-03	4,20E-04	1,05E-03
checkpoint suppressor	1,98E-01	1,39E-01	9,44E-02	6,56E-02
Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI)	1,07E-02	3,13E-02	7,70E-03	3,61E-02
p68 RNA Helikase	1,29E-01	2,39E-01	5,86E-02	8,39E-02
mKAP13/pmg-1	5,04E+00	2,98E+00	1,51E+00	2,88E-01
pmg-2	8,60E-02	7,43E-02	1,29E-02	1,74E-03
MA-3 (apoptosis- related gene)	1,02E-03	2,02E-03	3,51E-04	4,42E-04
BTG1	1,43E-05	1,23E-05	2,60E-06	3,87E-06
helix-loop-helix transcription factor	1,14E-05	2,40E-05	7,15E-06	1,88E-05
potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	9,31E-03	1,85E-02	5,60E-03	1,49E-02
Marker				
spi2 proteinase inhibitor (spi2/eb4)	3,59E-02	1,80E-01	3,21E-02	9,67E-02

Tabelle 2

Nr.	NAME	PROTEIN-MAUS*	Seq. Id. Nr.	PROTEIN-MENSCH*	Seq. Id. Nr.	CDNA-MAUS*	CDNA-MENSCH*
1.	MBNL	GB: AAF72159	103	GB: CAA74155	1	GB: AF231110	EMBL: Y13829
2.	MBNL Variante			trEMBL: 043311	104		
3.	Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 2	pir: G3860189	2	pir: G3860187	3	EMBL: AF101435	EMBL: AF101434
4.	KIAA0494	trEMBL : Q9Z1V9		trEMBL : Q95392			
5.	KIAA0614			GB: BAA32328	4		EMBLGB: AB007963
6.	KIAA0521	SEQ ID Nr. 106	106	GB: BAA31589	7	SEQ ID Nr. 108	EMBL: AB014514
7.	KIAA0261			GB: BAA25447	8		EMBL: AB011093
				GB: BAA13391	9		EMBL: D87450

*: pir: PIR-Datenbank
EMBL: EMBL-Datenbank
GB: GeneBank Nukleinsäuren
GP: GeneBank Polypeptide
SP: SwissProt

Tabelle 3

Nr.	NAME	PROTEIN-MAUS* Seq. Id. Nr.	PROTEIN-MENSCH* Seq. Id. Nr.	CDNA-MAUS* Seq. Id. Nr.	CDNA-MENSCH* Seq. Id. Nr.
8.	KIAA0585		GB: BAA25511	5	GB: AB011157
9.	HSPC028		GB: AAD39844	6	GB: AF083246
10.	calnexin		pir: I53260	11	EMBL: M94859
			SP: P27824		
11.	CBP		GB: AAC51331	13	EMBL: U47741
12.	mas Onkogen/MRG		pir: S51001	15	GB: S66385
			SP: P30554		GB: X67735
13.	mas Onkogen (diese Arbeit)	109		120	
14.	acylamino acid-releasing enzyme		pir: JC4855	16	EMBL: D38441
			SP: P13798		
15.	basic-leucine zipper nuclear factor (JEM-1)		trEMBL: O15298	17	EMBL: U79751
16.	basic-leucine zipper nuclear factor (JEM-1) (diese Arbeit)	111		122	
17.	basic-leucine zipper nuclear factor (JEM-1) (diese Arbeit)	112		123	121
18.	cardiac ankyrin repeat protein MCARP		GB: CAA58676	19	GB: AF041847
19.	cardiac ankyrin repeat protein MCARP (diese Arbeit)	113		124	GB: X83703
20.	checkpoint suppressor		GB: AAB58252	20	GB: U68723
21.	rab2, GTP-binding protein, ras related	21	pir: B34323	22	EMBL: X95403
			SP: P08886		
22.	Nup98-Nup96 precursor		trEMBL: Q9Y6J5	23	EMBL: AF071076

Tabelle 3 fortgesetzt

23. Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI)	trEMBL: O88793 pir: JC6555	24	pir: A57017 trEMBL: Q13181	25	EMBL: U90446	EMBL: X76388
24. Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI) (this work)		26		27	SEQ ID Nr. 117	SEQ ID Nr. 118
25. p68 RNA Helikase	pir: I48385 SP: Q61656	28	pir: JC1087 SP: P17844	29	EMBL: X65627	EMBL: X15729
26. p68 RNA Helikase (this work)		30			SEQ ID Nr. 119	
27. mKAP13 / pmg-1	trEMBL: O08640	31			EMBL: D85925	
28. pmg-2	GB: AAD47277	32		55	EMBL: AF162800	Figur 7
29. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				89		95
30. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				90		96
31. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				91		97
32. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				92		98
33. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				93		99
34. PMG-1/PMG-2-homologe (diese Arbeit)				94		100
35. MA-3 (apoptosis-related gene)	pir: JC4523 trEMBL: Q61823	33	pir: JC5193 trEMBL: Q99834	34	EMBL: D50465	EMBL: U83908
36. MA-3 (apoptosis-related gene; variant)				58		SEQ ID Nr. 116
37. BTG1	GB: AAA37327	35	pir: S20947 GB: CAA43435	36	EMBL: L16846	EMBL: X61123
38. CD9 antigen	pir: I49589 GB: AAA37405	37	pir: A40402 SP: P21926	38	EMBL: L08115	EMBL: M38690
39. stearoyl-CoA desaturase	pir: A36507 SP: P13011	39	trEMBL: Q9Y695	40	EMBL: M26270	EMBL: AF097514

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 3 fortgesetzt

40. ryudocan core protein	pir: JC5613 SP : O35988	41	pir: JC1457 SP : P31431	42	EMBL: D89571	EMBL: D13292
41. helix-loop-helix transcription factor ALF1	SP: Q61286	43	pir: A42121 SP: Q99081	44	EMBL: M97635	EMBL: M80627
42. potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	trEMBL: O70274	45	trembl: Q12974	46	EMBL: AF035644	EMBL: U14603
43 NF1-B protein	pir: B36596 trEMBL : Q02780	47	GP : BAA92677	48	EMBL: D90173	GB : AB037860
NF1-B protein (Variante)				114		
44 steroid receptor RNA activator					SEQ ID NR. 49	SEQ ID Nr. 50 EMBL: AF092038
45. cathepsin Z	GP: CAB44494	56	GP: AAC39839	57	EMBL: AJ242663	EMBL: AF032906
*: pir: PIR-Datenbank						
EMBL: EMBL-Datenbank						
trembl: translated EMBL-Datenbank						
GB: GeneBank Nukleinsäuren						
GP: GeneBank Polypeptide						
SP: SwissProt						

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 4

Nr.	NAME	PROTEIN-MAUS*	Seq. Id. Nr.	PROTEIN-MENSCH*	Seq. Id. Nr	CDNA-MAUS*	CDNA-MENSCH*
46.	SR calcium ATPase		51	SP: O14983	52	EMBL: X67140	EMBL: U96781
47.	Intracellular calcium-binding protein (MRP8)	trEMBL: Q62268 pir: I56163	53	SP: P05109	54	EMBL: S57123	GB: X06234
48.	MRP-14	SP: P27005 SP: P31725	101	SP: P06702	102	GB: AB023418	GB: X99886
*: pir: PIR-Datenbank							
EMBL: EMBL-Datenbank							
GB: GeneBank Nukleinsäuren							
GP: GeneBank Polypeptide							
trembl: translated EMBL-Datenbank							
SP: SwissProt							

Tabelle 5

	Spi2		GAPDH		ΔC_T	Abundanz	Induktion
	C_T	C_T Mittel	C_T	C_T Mittel			
Intakte Haut	24,73	24,95	20,21	20,15	-4,80	0,04	1,00
Kontrolltiere	25,09		20,21				
	25,03		20,04				
Wunde	21,65	21,64	18,98	19,17	-2,47	0,18	5,02
Kontrolltiere	21,54		19,27				
	21,72		19,25				
Intakte Haut	25,18	25,06	19,95	20,10	-4,96	0,03	0,89
Dexamethason	24,89		20,24				
	25,11		20,11				
Wunde	22,90	22,95	19,59	19,57	-3,38	0,10	2,67
Dexamethason	22,93		19,49				
	23,01		19,62				

$$\Delta C_T = C_T(\text{GAPDH}) - C_T(\text{Spi2})$$

$$\text{Abundanz} = 2^{(\Delta C_T)}$$

Tabelle 6

Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Kontrolltiere	Wunde Kontrolltiere	Intakte Haut Dexamethason	Wunde Dexamethason
KIAA0494	1,00	0,67	1,03	1,39
mas Onkogen	1,00	0,22	0,37	0,46
basic-leucine zipper nuclear factor JEM-1	1,00	0,45	0,58	0,45
checkpoint suppressor	1,00	0,42	0,88	0,69
Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI)	1,00	0,37	0,72	2,90
p68 RNA Helikase	1,00	0,67	0,74	2,22
mKAP13/pmg-1	1,00	0,36	0,27	0,64
pmg-2	1,00	0,45	0,39	0,91
MA-3 (apoptosis- related gene)	1,00	0,11	0,58	0,16
BTG1	1,00	0,53	0,57	2,50

EP 1 114 862 A2

Tabelle 6 (fortgesetzt)

	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Kontrolltiere	Wunde Kontrolltiere	Intakte Haut Dexamethason	Wunde Dexamethason
5	helix-loop-helix transcription factor	1,00	0,34	0,78	0,48
10	potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	1,00	0,56	0,36	1,91
	MBNL	1,00	0,47	0,70	1,73
15	Acylamino acid releasing enzyme	1,00	1,12	0,72	1,41
	KIAA0585	1,00	0,35	0,39	1,12
	HSPC028	1,00	0,16	0,36	1,07
	Rab2	1,00	0,65	0,96	0,66
20	Nup98-Nup96 Precursor	1,00	1,66	1,76	1,80
	MRP-8	1,00	68,10	0,38	190,7
	MRP-14	1,00	205,60	0,77	875,96
25	NF1-B	1,00	0,61	1,43	0,79
	CBP	1,00	0,72	1,45	0,92
	KIAA0261	1,00	0,38	0,57	1,70
30	MCARP	1,00	29,81	1,62	56,17
	Calnexin	1,00	1,18	0,88	1,67
	Steroid Receptor Coactivator	1,00	1,27	8,16	2,72
35	Wolf-Hirschhorn- Syndrom Candidate 2	1,00	0,98	1,31	0,95
	Cathepsin Z	1,00	1,26	0,83	0,58
40	SR Calcium ATPase	1,00	0,71	1,90	0,29
	CD9	1,00	0,84	1,19	1,41
45	Acyl-CoA Desaturase 2	1,00	0,46	0,47	0,41
	Ryodocan Core Protein	1,00	1,16	0,87	2,24
	KIAA0614	1,00	0,66	1,14	0,25
50	KIAA0521	1,00	0,23	0,63	0,01
	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut junge Tiere	Wunde junge Tiere	Intakte Haut alte Tiere	Wunde alte Tiere
55	KIAA0494	01,23	0,36	0,41	0,32
	basic-leucine zipper nuclear factor JEM-1	2,00	0,29	0,61	0,29

EP 1 114 862 A2

Tabelle 6 (fortgesetzt)

	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut junge Tiere	Wunde junge Tiere	Intakte Haut alte Tiere	Wunde alte Tiere
5	checkpoint suppressor	1,58	0,42	0,85	0,27
	Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI)	2,97	1,03	0,73	0,68
10	p68 RNA Helikase	0,98	0,22	0,61	0,30
	mKAP13/pmg-1	5,27	0,001	2,09	0,41
	pmg-2	5,11	0,0005	0,67	0,20
15	MA-3 (apoptosis- related gene)	1,57	0,20	0,61	0,18
	BTG1	1,86	0,75	0,82	0,64
	helix-loop-helix transcription factor	1,61	0,35	0,67	0,33
20	potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	0,95	0,26	0,49	0,32
25	MBNL	0,36	0,32	0,38	0,25
	Acylamino acid releasing enzyme	1,79	0,92	1,60	0,59
	KIAA0585	1,52	0,34	1,05	0,55
30	HSPC028	0,90	0,46	0,38	0,29
	Rab2	1,98	0,98	1,21	0,48
	Nup98-Nup96 Precursor	2,63	1,33	0,83	1,37
35	MRP-8	0,85	30,00	1,21	37,24
	MRP-14	0,86	100,42	2,30	128,69
	NF1-B	1,19	0,81	1,24	0,36
40	CBP	1,45	0,79	0,78	0,46
	KIAA0261	0,65	0,18	0,30	0,15
	MCARP	0,30	5,58	0,004	64,11
	Calnexin	2,46	0,79	1,08	0,83
45	Steroid Receptor Coactivator	1,90	0,81	0,98	0,52
	Wolf-Hirschhorn- Syndrom Candidate 2	1,50	1,12	1,17	0,58
50	Cathepsin Z	1,00	0,80	0,58	0,31
	SR Calcium ATPase	0,29	0,65	1,30	1,36
55	CD9	1,55	0,90	1,14	0,59

EP 1 114 862 A2

Tabelle 6 (fortgesetzt)

	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut junge Tiere	Wunde junge Tiere	Intakte Haut alte Tiere	Wunde alte Tiere
5	Acyl-CoA Desaturase 2	0,49	0,32	0,77	0,48
	Ryodocan Core Protein	0,91	0,70	1,04	0,66
10	KIAA0614	0,97	0,13	0,71	0,26
	KIAA0521	0,48	0,44	0,56	0,33
15	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Diabetes- Kontrolltiere	Wunde Diabetes- Kontrolltiere	Intakte Haut Diabetesmäuse	Wunde Diabetesmäuse
	KIAA0494	1,00	0,41	0,95	0,36
	Ribonuklease L inhibitor (Mu-RLI)	1,00	0,60	1,22	1,06
20	p68 RNA Helikase	1,00	0,83	1,48	1,69
	mKAP13/pmg-1	1,00	0,13	0,61	0,09
	pmg-2	1,00	0,10	0,45	0,19
25	MA-3 (apoptosis- related gene)	1,00	0,16	0,99	0,24
	BTG1	1,00	1,72	1,79	3,39
	helix-loop-helix transcription factor	1,00	0,58	1,63	0,81
30	potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	1,00	0,35	1,19	0,87
35	MBNL	1,00	0,20	0,76	0,24
	Acylamino acid releasing enzyme	1,00	0,56	1,47	0,67
	KIAA0585	1,00	0,75	0,61	0,99
40	Rab2	1,00	0,43	2,16	0,13
	Nup98-Nup96 Precursor	1,00	1,36	1,41	1,19
45	MRP-8	1,00	47,21	5,26	40,94
	MRP-14	1,00	105,44	0,79	127,29
	NF1-B	1,00	0,39	1,42	0,34
	CBP	1,00	1,05	0,93	0,63
50	KIAA0261	1,00	0,32	0,77	0,62
	MCARP	1,00	171,54	13,18	515,81
	Acyl-CoA Desaturase 2	1,00	1,10	2,80	0,83
55	Ryodocan Core Protein	1,00	1,28	1,27	1,86

EP 1 114 862 A2

Tabelle 6 (fortgesetzt)

Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Diabetes- Kontrolltiere	Wunde Diabetes- Kontrolltiere	Intakte Haut Diabetesmäuse	Wunde Diabetesmäuse
KIAA0614	1,00	0,69	1,31	0,59
KIAA0521	1,00	0,42	1,50	0,61

Tabelle 7

Verändert exprimierte Gene	Patientenpool 1 Intakte Haut	Patientenpool 1 Tag 1-Wunde	Patientenpool 1 Tag 5-Wunde
p68 Helikase	1,00	0,32	0,59
Ribonuklease L Inhibitor	1,00	0,17	0,54
MRP-8	1,00	6,40	38,13
potentially prenylated protein tyrosine phosphatase	1,00	0,29	0,86
MA-3 Variante (SEQ ID Nr. 58)	1,00	0,17	0,46
MA-3 (apoptosis-related gene)	1,00	0,20	0,44
human Checkpoint Suppressor	1,00	0,34	0,41
HSPC028	1,00	0,35	0,36
helix-loop-helix transcription factor	1,00	0,45	0,45
KIAA0261	1,00	0,21	0,52
basic-leucine zipper nuclear factor (JEM-1)	1,00	0,13	0,36
KIAA0494	1,00	0,29	0,42
MNBL	1,00	0,43	0,46
Acylamino acid releasing enzyme	1,00	0,98	0,76
KIAA0585	1,00	0,53	0,54

Tabelle 8

Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Ulkus- Patienten	Wundrand Ulkus- Patienten	Wundgrund Ulkus- Patienten
p68 Helikase	1,00	1,09	1,44
RNAse L Inhibitor	1,00	0,20	0,26
MRP8	1,00	70,7	8,9
potentiell prenylierte Tyrosin Phosphatase	1,00	0,31	0,55
MA-3 Variante (SEQ ID Nr. 58)	1,00	0,16	0,18

Tabelle 8 (fortgesetzt)

	Verändert exprimierte Gene	Intakte Haut Ulkus-Patienten	Wundrand Ulkus-Patienten	Wundgrund Ulkus-Patienten
5	MA-3 (apoptosis-related gene)	1,00	0,20	0,24
	Checkpoint Suppressor	1,00	0,39	0,45
10	Helix-Loop-Helix transcription factor	1,00	0,46	0,65
	KIAA0261	1,00	0,61	0,96
	basic-leucine zipper nuclear factor	1,00	0,59	0,56
15	KIAA0494	1,00	0,17	0,25
	MNBL	1,00	0,24	0,35
	Acylamino acid releasing enzyme	1,00	1,35	1,36
20	KIAA0585	1,00	3,23	2,72

25

30

35

40

45

50

55

EP 1 114 862 A2

SEQUENZPROTOKOLL

5 <110> Switch Biotech AG

<120> Verwendung von Polypeptiden und diese kodierende
Nukleinsäuren zur Diagnose oder Behandlung von
Hauterkrankungen sowie ihre Verwendung zur
10 Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen

<130> S29829EP

15 <140>
<141>

<150> DE 199 55 349.1
20 <151> 1999-11-17

<150> US 60/172,511
<151> 1999-12-17

25 <150> DE 100 30 149.5
<151> 2000-06-20

<160> 128

30 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
35 <211> 388
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1
40 Met Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Arg Asp Thr Lys Trp Leu Thr Leu
1 5 10 15

Glu Val Cys Arg Glu Phe Gln Arg Gly Thr Cys Ser Arg Pro Asp Thr
45 20 25 30

Glu Cys Lys Phe Ala His Pro Ser Lys Ser Cys Gln Val Glu Asn Gly
35 40 45

50 Arg Val Ile Ala Cys Phe Asp Ser Leu Lys Gly Arg Cys Ser Arg Glu
50 55 60

Asn Cys Lys Tyr Leu His Pro Pro Pro His Leu Lys Thr Gln Leu Glu
55 65 70 75 80

EP 1 114 862 A2

	Ile Asn Gly Arg Asn Asn Leu Ile Gln Gln Lys Asn Met Ala Met Leu	
	85	90 95
5		
	Ala Gln Gln Met Gln Leu Ala Asn Ala Met Met Pro Gly Ala Pro Leu	
	100	105 110
10		
	Gln Pro Val Pro Met Phe Ser Val Ala Pro Ser Leu Ala Thr Asn Ala	
	115	120 125
15		
	Ser Ala Ala Ala Phe Asn Pro Tyr Leu Gly Pro Val Ser Pro Ser Leu	
	130	135 140
	Val Pro Ala Glu Ile Leu Pro Thr Ala Pro Met Leu Val Thr Gly Asn	
	145	150 155 160
20		
	Pro Gly Val Pro Val Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gln Lys Leu	
	165	170 175
25		
	Met Arg Thr Asp Arg Leu Glu Val Cys Arg Glu Tyr Gln Arg Gly Asn	
	180	185 190
	Cys Asn Arg Gly Glu Asn Asp Cys Arg Phe Ala His Pro Ala Asp Ser	
	195	200 205
30		
	Thr Met Ile Asp Thr Asn Asp Asn Thr Val Thr Val Cys Met Asp Tyr	
	210	215 220
35		
	Ile Lys Gly Arg Cys Ser Arg Glu Lys Cys Lys Tyr Phe His Pro Pro	
	225	230 235 240
	Ala His Leu Gln Ala Lys Ile Lys Ala Ala Gln Tyr Gln Val Asn Gln	
	245	250 255
40		
	Ala Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Met Thr Gln Ser	
	260	265 270
45		
	Ala Val Lys Ser Leu Lys Arg Pro Leu Glu Ala Thr Phe Asp Leu Gly	
	275	280 285
50		
	Ile Pro Gln Ala Val Leu Pro Pro Leu Pro Lys Arg Pro Ala Leu Glu	
	290	295 300
	Lys Thr Asn Gly Ala Thr Ala Val Phe Asn Thr Gly Ile Phe Gln Tyr	
	305	310 315 320
55		
	Gln Gln Ala Leu Ala Asn Met Gln Leu Gln Gln His Thr Ala Phe Leu	
	325	330 335

EP 1 114 862 A2

Pro Pro Val Pro Met Val His Gly Ala Thr Pro Ala Thr Val Ser Ala
340 345 350

5
Ala Thr Thr Ser Ala Thr Ser Val Pro Phe Ala Ala Thr Ala Thr Ala
355 360 365

10
Asn Gln Ile Pro Ile Ile Ser Ala Glu His Leu Thr Ser His Lys Tyr
370 375 380

Val Thr Gln Met
385

15
<210> 2
<211> 521
<212> PRT
20 <213> Mus musculus

<400> 2
25 Asp Thr Gly Leu Trp Leu His Asn Lys Leu Gly Ala Thr Asp Glu Leu
1 5 10 15

Trp Ala Pro Pro Ser Ile Ala Ser Leu Leu Thr Ala Ala Val Ile Asp
20 25 30

30
Asn Ile Arg Leu Cys Phe His Arg Leu Ser Ser Ala Val Lys Leu Lys
35 40 45

35
Leu Leu Leu Gly Thr Leu His Leu Pro Arg Arg Thr Val Asp Glu Met
50 55 60

Asn Ala Ala Leu Met Asp Ile Ile Gln Leu Ala Thr Leu Asp Ser Asp
65 70 75 80

40
Pro Trp Val Leu Met Val Ala Asp Ile Leu Lys Ser Phe Pro Asp Thr
85 90 95

45
Gly Ser Leu Asn Leu Asp Leu Glu Glu Gln Asn Pro Asn Val Gln Glu
100 105 110

Ile Leu Gly Glu Leu Arg Glu Lys Val Ser Glu Cys Glu Ala Ser Ala
115 120 125

50
Met Leu Pro Leu Glu Cys Gln Tyr Leu Asn Lys Asn Ala Leu Thr Thr
130 135 140

55
Leu Ala Gly Pro Leu Thr Pro Pro Val Lys His Phe Gln Leu Lys Arg
145 150 155 160

EP 1 114 862 A2

5	Lys Pro Lys Ser Ala Thr Leu Arg Ala Glu Leu Leu Gln Ile Ser Thr	165	170	175
	Glu Thr Ala Gln Gln Leu Lys Arg Ser Ala Gly Val Pro Phe His Ala	180	185	190
10	Lys Gly Arg Gly Leu Leu Arg Lys Met Asp Thr Thr Thr Pro Leu Lys	195	200	205
	Gly Ile Pro Lys Gln Ala Pro Phe Arg Ser Pro Thr Thr Pro Ser Val	210	215	220
15	Phe Ser Pro Ser Gly Asn Arg Thr Pro Ile Pro Pro Ser Arg Thr Pro	225	230	235
	240			
20	Leu Gln Lys Glu Arg Gly Val Lys Leu Leu Asp Ile Ser Glu Leu Asn	245	250	255
	Thr Val Gly Ala Gly Arg Glu Ala Lys Arg Arg Arg Lys Thr Leu Asp	260	265	270
25	Thr Glu Val Val Glu Lys Pro Thr Lys Glu Glu Thr Val Val Glu Asn	275	280	285
30	Ala Thr Pro Asp Tyr Ala Ala Gly Leu Val Ser Thr Gln Lys Leu Gly	290	295	300
	Ser Leu Asn Ser Glu Pro Thr Leu Pro Ser Thr Ser Tyr Leu Pro Ser	305	310	315
35	320			
	Thr Pro Ser Val Val Pro Ala Ser Ser Tyr Ile Pro Ser Ser Glu Thr	325	330	335
40	Pro Pro Ala Thr Pro Ser Arg Glu Ala Ser Arg Pro Pro Glu Glu Pro	340	345	350
	Ser Ala Pro Ser Pro Thr Leu Pro Thr Gln Phe Lys Gln Arg Ala Pro	355	360	365
45	Met Tyr Asn Ser Gly Val Ser Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Thr Ser	370	375	380
50	Pro Arg Thr His Thr Thr Pro Pro Ala Val Thr Pro Thr Ala Gln Thr	385	390	395
	400			
55	Pro Pro Val Ala Met Val Ala Pro Gln Thr Gln Ala Pro Ala Pro Val	405	410	415

EP 1 114 862 A2

5 Gln Gln Gln Pro Lys Lys Asn Leu Ser Phe Thr Arg Glu Gln Met Phe
 420 425 430
 Ala Ala Gln Glu Met Phe Lys Thr Ala Asn Lys Val Thr Arg Pro Glu
 435 440 445
 10 Lys Ala Leu Ile Leu Gly Phe Met Ala Gly Ser Arg Glu Asn Pro Cys
 450 455 460
 15 Pro Glu Gln Gly Asp Val Ile Gln Ile Lys Leu Ser Glu His Thr Glu
 465 470 475 480
 Asp Leu Pro Lys Ala Asp Gly Gln Gly Ser Thr Thr Met Leu Val Asp
 485 490 495
 20 Thr Val Phe Glu Met Asn Tyr Ala Thr Gly Gln Trp Thr Arg Phe Lys
 500 505 510
 25 Lys Tyr Lys Pro Met Thr Asn Val Ser
 515 520
 30 <210> 3
 <211> 525
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <300>
 <301> Wright, T. J.
 <302> Comparative analysis of a novel gene from the
 Wolf-Hirschhorn/Pitt-Rogers-Danks syndrome critical
 region
 40 <303> Genomics
 <304> 1999
 <305> 59
 <306> 203-212
 45 <308> PIR G3860187
 <309> 1998-10-26
 <313> 1 - 525
 50 <400> 3
 Met Arg Glu Ser Asp Thr Gly Leu Trp Leu His Asn Lys Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 55 Thr Asp Glu Leu Trp Ala Pro Pro Ser Ile Ala Ser Leu Leu Thr Ala
 20 25 30

EP 1 114 862 A2

	Ala Val Ile Asp Asn Ile Arg Leu Cys Phe His Gly Leu Ser Ser Ala	
	35 40 45	
5	Val Lys Leu Lys Leu Leu Leu Gly Thr Leu His Leu Pro Arg Arg Thr	
	50 55 60	
10	Val Asp Glu Met Lys Gly Ala Leu Met Glu Ile Ile Gln Leu Ala Ser	
	65 70 75 80	
	Leu Asp Ser Asp Pro Trp Val Leu Met Val Ala Asp Ile Leu Lys Ser	
15	85 90 95	
	Phe Pro Asp Thr Gly Ser Leu Asn Leu Glu Leu Glu Glu Gln Asn Pro	
	100 105 110	
20	Asn Val Gln Asp Ile Leu Gly Glu Leu Arg Glu Lys Val Gly Glu Cys	
	115 120 125	
	Glu Ala Ser Ala Met Leu Pro Leu Glu Cys Gln Tyr Leu Asn Lys Asn	
25	130 135 140	
	Ala Leu Thr Thr Leu Ala Gly Pro Leu Thr Pro Pro Val Lys His Phe	
	145 150 155 160	
30	Gln Leu Lys Arg Lys Pro Lys Ser Ala Thr Leu Arg Ala Glu Leu Leu	
	165 170 175	
	Gln Lys Ser Thr Glu Thr Ala Gln Gln Leu Lys Arg Ser Ala Gly Val	
35	180 185 190	
	Pro Phe His Ala Lys Gly Arg Gly Leu Leu Arg Lys Met Asp Thr Thr	
	195 200 205	
40	Thr Pro Leu Lys Gly Ile Pro Lys Gln Ala Pro Phe Arg Ser Pro Thr	
	210 215 220	
	Ala Pro Ser Val Phe Ser Pro Thr Gly Asn Arg Thr Pro Ile Pro Pro	
45	225 230 235 240	
	Ser Arg Thr Leu Leu Arg Lys Glu Arg Gly Val Lys Leu Leu Asp Ile	
	245 250 255	
50	Ser Glu Leu Asp Met Val Gly Ala Gly Arg Glu Ala Lys Arg Arg Arg	
	260 265 270	
	Lys Thr Leu Asp Ala Glu Val Val Glu Lys Pro Ala Lys Glu Glu Thr	
55	275 280 285	

EP 1 114 862 A2

	Val Val Glu Asn Ala Thr Pro Asp Tyr Ala Ala Gly Leu Val Ser Thr	
	290	300
5	Gln Lys Leu Gly Ser Leu Asn Asn Glu Pro Ala Leu Pro Ser Thr Ser	
	305	320
10	Tyr Leu Pro Ser Thr Pro Ser Val Val Pro Ala Ser Ser Tyr Ile Pro	
	325	335
	Ser Ser Glu Thr Pro Pro Ala Pro Ser Ser Arg Glu Ala Ser Arg Pro	
	340	350
15	Pro Glu Glu Pro Ser Ala Pro Ser Pro Thr Leu Pro Ala Gln Phe Lys	
	355	365
20	Gln Arg Ala Pro Met Tyr Asn Ser Gly Leu Ser Pro Ala Thr Pro Thr	
	370	380
	Pro Ala Ala Pro Thr Ser Pro Leu Thr Pro Thr Thr Pro Pro Ala Val	
	385	400
25	Ala Pro Thr Thr Gln Thr Pro Pro Val Ala Met Val Ala Pro Gln Thr	
	405	415
30	Gln Ala Pro Ala Gln Gln Gln Pro Lys Lys Asn Leu Ser Leu Thr Arg	
	420	430
	Glu Gln Met Phe Ala Ala Gln Glu Met Phe Lys Thr Ala Asn Lys Val	
	435	445
35	Thr Arg Pro Glu Lys Ala Leu Ile Leu Gly Phe Met Ala Gly Ser Arg	
	450	460
40	Glu Asn Pro Cys Gln Glu Gln Gly Asp Val Ile Gln Ile Lys Leu Ser	
	465	480
	Glu His Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Asp Gly Gln Gly Ser Thr Thr	
	485	495
45	Met Leu Val Asp Thr Val Phe Glu Met Asn Tyr Ala Thr Gly Gln Trp	
	500	510
50	Thr Arg Phe Lys Lys Tyr Lys Pro Met Thr Asn Val Ser	
	515	525
55	<210> 4	
	<211> 495	

EP 1 114 862 A2

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 4

Met Lys Lys Arg Lys Glu Leu Asn Ala Leu Ile Gly Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15

10

Ser Arg Arg Lys Lys Pro Lys Lys Gly Pro Ser Ser His Arg Leu Leu
20 25 30

15

Arg Thr Glu Pro Pro Asp Ser Asp Ser Glu Ser Ser Ser Glu Glu Glu
35 40 45

Glu Glu Phe Gly Val Val Gly Asn Arg Ser Arg Phe Ala Lys Gly Asp
50 55 60

20

Tyr Leu Arg Cys Cys Lys Ile Cys Tyr Pro Leu Cys Gly Phe Val Ile
65 70 75 80

25

Leu Ala Ala Cys Val Val Ala Cys Val Gly Leu Val Trp Met Gln Val
85 90 95

Ala Leu Lys Glu Asp Leu Asp Ala Leu Lys Glu Lys Phe Arg Thr Met
100 105 110

30

Glu Ser Asn Gln Lys Ser Ser Phe Gln Glu Ile Pro Lys Leu Asn Glu
115 120 125

35

Glu Leu Leu Ser Lys Gln Lys Gln Leu Glu Lys Ile Glu Ser Gly Glu
130 135 140

Met Gly Leu Asn Lys Val Trp Ile Asn Ile Thr Glu Met Asn Lys Gln
145 150 155 160

40

Ile Ser Leu Leu Thr Ser Ala Val Asn His Leu Lys Ala Asn Val Lys
165 170 175

45

Ser Ala Ala Asp Leu Ile Ser Leu Pro Thr Thr Val Glu Gly Leu Gln
180 185 190

Lys Ser Val Ala Ser Ile Gly Asn Thr Leu Asn Ser Val His Leu Ala
195 200 205

50

Val Glu Ala Leu Gln Lys Thr Val Asp Glu His Lys Lys Thr Met Glu
210 215 220

55

Leu Leu Gln Ser Asp Met Asn Gln His Phe Leu Lys Glu Thr Pro Gly
225 230 235 240

EP 1 114 862 A2

5	Ser Asn Gln Ile Ile Pro Ser Pro Ser Ala Thr Ser Glu Leu Asp Asn	245	250	255
	Lys Thr His Ser Glu Asn Leu Lys Gln Asp Ile Leu Tyr Leu His Asn	260	265	270
10	Ser Leu Glu Glu Val Asn Ser Ala Leu Val Gly Tyr Gln Arg Gln Asn	275	280	285
	Asp Leu Lys Leu Glu Gly Met Asn Glu Thr Val Ser Asn Leu Thr Gln	290	295	300
15	Arg Val Asn Leu Ile Glu Ser Asp Val Val Ala Met Ser Lys Val Glu	305	310	315
	Lys Lys Ala Asn Leu Ser Phe Ser Met Met Gly Asp Arg Ser Ala Thr	325	330	335
20	Leu Lys Arg Gln Ser Leu Asp Gln Val Thr Asn Arg Thr Asp Thr Val	340	345	350
25	Lys Ile Gln Ser Ile Lys Lys Glu Asp Ser Ser Asn Ser Gln Val Ser	355	360	365
30	Lys Leu Arg Glu Lys Leu Gln Leu Ile Ser Ala Leu Thr Asn Lys Pro	370	375	380
	Glu Ser Asn Arg Pro Pro Glu Thr Ala Asp Glu Glu Gln Val Glu Ser	385	390	395
35	Phe Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu Pro Lys Phe Ser Gln Phe Leu Gly	405	410	415
40	Asp Pro Val Glu Lys Ala Ala Gln Leu Arg Pro Ile Ser Leu Pro Gly	420	425	430
	Val Ser Ser Thr Glu Asp Leu Gln Asp Leu Phe Arg Lys Thr Gly Gln	435	440	445
45	Asp Val Asp Gly Lys Leu Thr Tyr Gln Glu Ile Trp Thr Ser Leu Gly	450	455	460
50	Ser Ala Met Pro Glu Pro Glu Ser Leu Arg Ala Phe Asp Ser Asp Gly	465	470	475
	Asp Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Glu Leu Arg Val Ala Leu Gly Ile	485	490	495

EP 1 114 862 A2

5 <210> 5
 <211> 416
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 5
 Arg Arg Met Asn His Lys Ser Lys Lys Arg Ile Arg Glu Ala Lys Arg
 1 5 10 15
 15 Ser Ala Arg Pro Glu Leu Lys Asp Ser Leu Asp Trp Thr Arg His Asn
 20 25 30
 Tyr Tyr Glu Ser Phe Ser Leu Ser Pro Ala Ala Val Ala Asp Asn Val
 35 40 45
 20 Glu Arg Ala Asp Ala Leu Gln Leu Ser Val Glu Glu Phe Val Glu Arg
 50 55 60
 25 Tyr Glu Arg Pro Tyr Lys Pro Val Val Leu Leu Asn Ala Gln Glu Gly
 65 70 75 80
 Trp Ser Ala Gln Glu Lys Trp Thr Leu Glu Arg Leu Lys Arg Lys Tyr
 85 90 95
 30 Arg Asn Gln Lys Phe Lys Cys Gly Glu Asp Asn Asp Gly Tyr Ser Val
 100 105 110
 35 Lys Met Lys Met Lys Tyr Tyr Ile Glu Tyr Met Glu Ser Thr Arg Asp
 115 120 125
 Asp Ser Pro Leu Tyr Ile Phe Asp Ser Ser Tyr Gly Glu His Pro Lys
 130 135 140
 Arg Arg Lys Leu Leu Glu Asp Tyr Lys Val Pro Lys Phe Phe Thr Asp
 145 150 155 160
 45 Asp Leu Phe Gln Tyr Ala Gly Glu Lys Arg Arg Pro Pro Tyr Arg Trp
 165 170 175
 Phe Val Met Gly Pro Pro Arg Ser Gly Thr Gly Ile His Ile Asp Pro
 180 185 190
 Leu Gly Thr Ser Ala Trp Asn Ala Leu Val Gln Gly His Lys Arg Trp
 195 200 205
 55 Cys Leu Phe Pro Thr Ser Thr Pro Arg Glu Leu Ile Lys Val Thr Arg

EP 1 114 862 A2

	210	215	220	
5	Asp Glu Gly Gly Asn Gln Gln Asp Glu Ala Ile Thr Trp Phe Asn Val			
	225	230	235	240
	Ile Tyr Pro Arg Thr Gln Leu Pro Thr Trp Pro Pro Glu Phe Lys Pro			
10		245	250	255
	Leu Glu Ile Leu Gln Lys Pro Gly Glu Thr Val Phe Val Pro Gly Gly			
		260	265	270
15	Trp Trp His Val Val Leu Asn Leu Asp Thr Thr Ile Ala Ile Thr Gln			
		275	280	285
	Asn Phe Ala Ser Ser Thr Asn Phe Pro Val Val Trp His Lys Thr Val			
20		290	295	300
	Arg Gly Arg Pro Lys Leu Ser Arg Lys Trp Tyr Arg Ile Leu Lys Gln			
	305	310	315	320
25	Glu His Pro Glu Leu Ala Val Leu Ala Asp Ser Val Asp Leu Gln Glu			
		325	330	335
	Ser Thr Gly Ile Ala Ser Asp Ser Ser Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser			
30		340	345	350
	Ser Ser Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Glu Cys Glu Ser Gly Ser Glu			
		355	360	365
35	Gly Asp Gly Thr Val His Arg Arg Lys Lys Arg Arg Thr Cys Ser Met			
	370	375	380	
	Val Gly Asn Gly Asp Thr Thr Ser Gln Asp Asp Cys Val Ser Lys Glu			
40		385	390	395
	Arg Ser Ser Ser Arg Ile Arg Asp Thr Cys Gly Gly Arg Ala His Pro			
		405	410	415
45				
50	<210> 6			
	<211> 419			
	<212> PRT			
	<213> Homo sapiens			
55	<300>			

EP 1 114 862 A2

<301> Zhang, Q.

<302> Human HSPC028 gene, complete cds

5

<400> 6

Met Asn Lys His Gln Lys Pro Val Leu Thr Gly Gln Arg Phe Lys Thr
1 5 10 15

10

Arg Lys Arg Asp Glu Lys Glu Lys Phe Glu Pro Thr Val Phe Arg Asp
20 25 30

15

Thr Leu Val Gln Gly Leu Asn Glu Ala Gly Asp Asp Leu Glu Ala Val
35 40 45

Ala Lys Phe Leu Asp Ser Thr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Arg Arg Tyr
50 55 60

20

Ala Asp Thr Leu Phe Asp Ile Leu Val Ala Gly Ser Met Leu Ala Pro
65 70 75 80

25

Gly Gly Thr Arg Ile Asp Asp Gly Asp Lys Thr Lys Met Thr Asn His
85 90 95

Cys Val Phe Ser Ala Asn Glu Asp His Glu Thr Ile Arg Asn Tyr Ala
100 105 110

30

Gln Val Phe Asn Lys Leu Ile Arg Arg Tyr Lys Tyr Leu Glu Lys Ala
115 120 125

35

Phe Glu Asp Glu Met Lys Lys Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ala Phe Ser
130 135 140

Glu Thr Glu Gln Thr Lys Leu Ala Met Leu Ser Gly Ile Leu Leu Gly
145 150 155 160

40

Asn Gly Thr Leu Pro Ala Thr Ile Leu Thr Ser Leu Phe Thr Asp Ser
165 170 175

45

Leu Val Lys Glu Gly Ile Ala Ala Ser Phe Ala Val Lys Leu Phe Lys
180 185 190

Ala Trp Met Ala Glu Lys Asp Ala Asn Ser Val Thr Ser Ser Leu Arg
195 200 205

50

Lys Ala Asn Leu Asp Lys Arg Leu Leu Glu Leu Phe Pro Val Asn Arg
210 215 220

55

Gln Ser Val Asp His Phe Ala Lys Tyr Phe Thr Asp Ala Gly Leu Lys
225 230 235 240

EP 1 114 862 A2

5 Glu Leu Ser Asp Phe Leu Arg Val Gln Gln Ser Leu Gly Thr Arg Lys
 245 250 255

 Glu Leu Gln Lys Glu Leu Gln Glu Arg Leu Ser Gln Glu Cys Pro Ile
 260 265 270

10 Lys Glu Val Val Leu Tyr Val Lys Glu Glu Met Lys Arg Asn Asp Leu
 275 280 285

 Pro Glu Thr Ala Val Ile Gly Leu Leu Trp Thr Cys Ile Met Asn Ala
15 290 295 300

 Val Glu Trp Asn Lys Lys Glu Glu Leu Val Ala Glu Gln Ala Leu Lys
305 310 315 320

20 His Leu Lys Gln Tyr Ala Pro Leu Leu Ala Val Phe Ser Ser Gln Gly
 325 330 335

 Gln Ser Glu Leu Ile Leu Leu Gln Lys Val Gln Glu Tyr Cys Tyr Asp
25 340 345 350

 Asn Ile His Phe Met Lys Ala Phe Gln Lys Ile Val Val Leu Phe Tyr
 355 360 365

30 Lys Ala Asp Val Leu Ser Glu Glu Ala Ile Leu Lys Trp Tyr Lys Glu
 370 375 380

 Ala His Val Ala Lys Gly Lys Ser Val Phe Leu Asp Gln Met Lys Lys
35 385 390 395 400

 Phe Val Glu Trp Leu Gln Asn Ala Glu Glu Glu Ser Glu Ser Glu Gly
 405 410 415

40 Glu Glu Asn

45 <210> 7
 <211> 1630
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 7
 Lys Thr Phe Gly Leu His Gly Val Val Leu Asp Val Asp Ser Val Asn
 1 5 10 15

55 Glu Leu Val Gln Val Glu Thr Tyr Leu Arg Ser Glu Gly Val Leu Val

EP 1 114 862 A2

	20	25	30
5	Arg Tyr Trp Tyr Pro Ile Asp Met Leu Glu Arg Pro Pro Ala Gly Tyr		
	35	40	45
10	Arg Arg Thr Ala Thr Asn Gly Leu Val Thr Leu Asp Asn Thr Asn Leu		
	50	55	60
	Gln Ile His Arg Glu Leu Leu Arg Cys Glu Ala Ala Leu Ala Arg Leu		
	65	70	75 80
15	Tyr Cys Arg Met Ala Leu Leu Asn Ile Phe Ala Pro Lys Leu Pro His		
	85	90	95
20	Leu Phe Thr Arg Leu Phe His Ile Pro Ala Ile Arg Asp Ile Thr Leu		
	100	105	110
	Glu His Leu Gln Leu Leu Ser Asn Gln Leu Leu Ala Pro Pro Leu Pro		
	115	120	125
25	Asp Gly Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ile Leu Leu Ala Gln Ser Leu Gln		
	130	135	140
30	His Cys Ile His Ser Gln Asn Cys Ser Ala Thr Asp Leu Phe Tyr Gln		
	145	150	155 160
	Gly Asn Ser Gln Thr Val Arg Glu Trp Leu Asn Val Ala Ile Thr Arg		
	165	170	175
35	Thr Leu His Gln Gly Glu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Thr Lys Gln Ile		
	180	185	190
40	Cys Ser Phe Leu Gln Thr Ala Pro Glu Gln Phe Pro Ser Glu Glu Phe		
	195	200	205
	Pro Ile Ser Glu Ser Lys Val Asn Met Asp Val Asn Phe Pro Gly Ala		
	210	215	220
45	Ala Phe Val Val Val Ser Cys Lys Glu Ser Gln Ser Gly Phe Arg Lys		
	225	230	235 240
50	Asp Ser Ser Leu Tyr Lys Ala Pro Trp Ala Arg Val Leu Val Tyr Gly		
	245	250	255
	Leu Gly His Lys Val Lys Arg Asn Gly Gln Leu Asn Leu Ile Glu Ala		
	260	265	270
55	Ala Cys Tyr Pro Arg Asp Ala Ser Pro Ala Asn Thr Gly Leu Ala Pro		

EP 1 114 862 A2

	275	280	285
5	Pro Pro Thr Ala Asp Gln Tyr	Pro Ser Val Val Leu Ser Thr Asp Arg	
	290	295	300
	Val His Ile Lys Leu Gly Val Ser Pro Pro Pro Gly Ala Val Leu Val		
10	305	310	315 320
	Leu His Ser Leu Pro Leu Glu Phe Pro Leu Ala Met Ala Phe Ala Glu		
	325	330	335
15	Gln Leu Leu Ser Trp Lys Ser Glu Asp Ser Glu Gly Lys Ser Glu Asp		
	340	345	350
	Glu Pro Asp Thr Ile Pro Thr Ser Val Leu Leu Gln Val Val Glu Leu		
20	355	360	365
	Leu Gly Asn Phe Leu Trp Thr Thr Asp Met Ala Ala Cys Val Lys Glu		
	370	375	380
25	Leu Val Phe His Leu Leu Ala Glu Leu Leu Arg Thr Val His Thr Leu		
	385	390	395 400
	Glu Gln Arg Arg His Pro Ala Gly Leu Ser Ser Ser Ile Ala Leu Gln		
30	405	410	415
	Leu Asn Pro Cys Leu Ala Met Leu Met Ala Leu Gln Ser Glu Leu His		
	420	425	430
35	Lys Leu Tyr Asp Glu Glu Thr Gln Asn Trp Val Ser Gly Gly Ala Cys		
	435	440	445
	Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly Arg Phe Ser Thr		
40	450	455	460
	Tyr Phe His Ala Leu Met Glu Gly Cys Leu Ala Val Ala Glu Val Thr		
	465	470	475 480
45	Leu Pro Thr Asn Met Ser Val Thr Ala Ser Gly Val Thr Ser Ala Thr		
	485	490	495
	Ala Pro Asn Leu Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro Gly		
50	500	505	510
	Gln Thr Pro Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Lys Arg Lys Lys Val Lys		
	515	520	525
55	Met Lys Arg Glu Lys Ala Ser Ser Ser Gly Lys Arg Gln Ser Ser Arg		

EP 1 114 862 A2

	530	535	540
5	Thr Val Asp Ser Asp Pro Thr Val Leu Ser Ile Gly Gly Ser Lys Pro		
	545	550	555 560
	Glu Asp Met Leu Trp Phe His Arg Ala Leu Thr Leu Leu Ile Ile Leu		
10		565	570 575
	Arg His Leu Thr Arg Lys Asp Pro Gln Gly Leu Gly Val Thr Ser Asp		
	580	585	590
15	Ala Ile Ala Asp Ala Cys Gln Ala Leu Val Gly Pro Thr Ala His Ser		
	595	600	605
	Arg Leu Leu Val Ile Ser Gly Ile Pro Thr His Leu Asp Glu Gly Val		
20	610	615	620
	Val Arg Gly Ala Ile Arg Lys Ala Cys Asn Ala His Gly Gly Val Phe		
	625	630	635 640
25	Lys Asp Glu Ile Tyr Ile Pro Leu Gln Glu Glu Asp Thr Lys Lys Pro		
	645	650	655
	Lys Asp Lys Ala Glu Gly Gly Asp Gly Lys Val Glu Pro Glu Lys Thr		
30	660	665	670
	Leu Ala Phe Pro Gly Thr Asp Ser Met Glu Val Ser Thr Ser Ser Ser		
	675	680	685
35	Leu Thr Pro Ala Met Ser Ile Ser Ala Ser Ala Ser Thr Ser Gln Ala		
	690	695	700
	Ser Ile Cys Ser Ser Gln Gly Ile Ser Gln Thr Val Ser Asp Leu Ser		
40	705	710	715 720
	Val Asp Pro Leu Pro Ala Gly Leu Glu Leu Pro Ile Pro Pro Gly Leu		
	725	730	735
45	Leu Glu Pro His Ala Val Ser Ser Gln Glu Ser Leu Asp Ile Ser Leu		
	740	745	750
	Cys Ser Thr Gly Ser Leu Gly Ser Leu Gly Ser Leu Gly Glu Pro Leu		
50	755	760	765
	Asp Asn Ala Glu Thr Ala Ser Val Ser Asp Met Gly Ser Met Tyr Thr		
	770	775	780
55	Val Thr Ser Leu Asp Asn Gln Pro Leu Ala Ala Arg Pro Ile Lys Gly		

EP 1 114 862 A2

	785		790		795		800									
5	Phe	Ala	Val	Val	Glu	Ile	Arg	Ser	Arg	Ala	Lys	Ile	Glu	Lys	Ile	Arg
					805					810					815	
	Ala	Ser	Leu	Phe	Asn	Asn	Asn	Asp	Leu	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Leu	Asp
10					820					825					830	
	Gly	Glu	Asp	Glu	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Thr	Glu	Glu	Ile	Leu	Thr	Val
					835					840					845	
15	Ser	Val	Val	Asn	Gln	Ser	Leu	Phe	Asp	Thr	Gln	Gly	Ser	Pro	Gly	Leu
					850					855					860	
	Glu	Asp	Tyr	Phe	Asn	Asp	Lys	Ser	Ile	Lys	Gly	Glu	Lys	Leu	Val	Pro
20					865					870					875	
	Gly	Ala	Arg	Glu	Val	Leu	Thr	Glu	Ile	Phe	Lys	Ser	Cys	Ala	His	Ser
					885					890					895	
25	Glu	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Ala	Lys	Pro	Ile	Arg	Val	Ser	Asp
					900					905					910	
	Ile	Tyr	Leu	Ser	Lys	Glu	Gln	Ile	Asn	Ser	Gln	Thr	Pro	Gly	Asn	Leu
30					915					920					925	
	Leu	His	Leu	Phe	Phe	Thr	Asn	Val	Arg	Pro	Pro	Lys	Lys	Val	Leu	Glu
					930					935					940	
35	Asp	Gln	Leu	Thr	Gln	Ile	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	Val	Pro	Lys	Pro	Lys
					945					950					955	
	Phe	Asp	Lys	Ser	Lys	Tyr	Ser	Lys	Ala	Gly	Lys	Glu	Gln	His	Pro	Val
40					965					970					975	
	Lys	Val	Val	Ser	Thr	Lys	Arg	Pro	Ile	Thr	Lys	Pro	Pro	Ala	Lys	Asp
					980					985					990	
45	Lys	Ala	Val	Leu	Asn	Ser	Val	Ser	Arg	Thr	Ala	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys
					995					1000					1005	
50	Pro	Thr	Val	Lys	Pro	Lys	Ser	Pro	Glu	Lys	Ser	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys
					1010					1015					1020	
	Asp	Pro	Glu	Lys	Ser	Pro	Thr	Lys	Lys	Gln	Glu	Val	Pro	Glu	Glu	Lys
					1025					1030					1035	
55	Tyr	Leu	Thr	Leu	Glu	Gly	Phe	His	Lys	Phe	Val	Ile	Asp	Arg	Ala	Arg

EP 1 114 862 A2

	1045	1050	1055
5	Gln Asp Ile Arg Ser Val Trp Arg Ala Ile Leu Ser Cys Gly Tyr Asp 1060	1065	1070
10	Leu His Phe Glu Arg Cys Ala Cys Ile Asp Val Arg His Ala Gln Lys 1075	1080	1085
	Ala Ser Arg Lys Trp Thr Leu Glu Met Asp Val Ala Leu Val Gln Tyr 1090	1095	1100
15	Ile Asn Gln Leu Cys Arg His Leu Ala Ile Thr Pro Ala Arg Leu His 1105	1110	1115 1120
20	Pro His Glu Val Tyr Leu Asp Pro Ala Asp Ala Ala Asp Pro Arg Val 1125	1130	1135
	Ala Cys Leu Leu Asn Val Pro Ile Glu Ser Leu Arg Leu Arg Phe Ala 1140	1145	1150
25	Leu Leu Gln Ser Leu Asn Thr Thr Leu Glu Thr Phe Phe Leu Pro Leu 1155	1160	1165
30	Val Glu Leu Arg Gln Thr Pro Met Tyr Thr His Ser Ile Ala Ala Leu 1170	1175	1180
	Leu Lys Glu Ala Lys Gly Leu Ile Phe Tyr Asp Thr Lys Val Thr Val 1185	1190	1195 1200
35	Met Asn Arg Val Leu Asn Ala Thr Val Gln Arg Thr Ala Asp His Ala 1205	1210	1215
40	Ala Pro Glu Ile Thr Leu Asp Pro Leu Glu Ile Val Gly Gly Glu Ile 1220	1225	1230
	Arg Ala Ser Glu Asn Ser Tyr Phe Cys Gln Ala Ala Arg Gln Leu Ala 1235	1240	1245
45	Ser Val Pro Ser Ser Gln Leu Cys Val Lys Leu Ala Ser Gly Gly Asp 1250	1255	1260
50	Pro Thr Tyr Ala Phe Asn Ile Arg Phe Thr Gly Glu Glu Val His Gly 1265	1270	1275 1280
	Thr Ser Gly Ser Phe Arg His Phe Leu Trp Gln Val Cys Lys Glu Leu 1285	1290	1295
55	Gln Ser Ser Ser Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys Pro Ser Ser Ala Val		

EP 1 114 862 A2

	1300	1305	1310
5	Asn Lys Asn Lys Gly Lys Tyr Ile Leu Thr Pro Ser Pro Ile Thr Tyr 1315	1320	1325
10	Gly Glu Glu Gln Leu Leu His Phe Leu Gly Gln Leu Leu Gly Ile Ala 1330	1335	1340
	Ile Arg Ala Asp Val Pro Leu Pro Leu Asp Leu Leu Pro Ser Phe Trp 1345	1350	1355 1360
15	Lys Thr Leu Val Gly Glu Pro Leu Asp Pro Glu Gln Asp Leu Gln Glu 1365	1370	1375
20	Ala Asp Ile Leu Thr Tyr Asn Tyr Val Lys Lys Phe Glu Ser Ile Asn 1380	1385	1390
	Asp Glu Thr Glu Leu Glu Ala Leu Cys Ala Glu Ile Ala Ser Gln His 1395	1400	1405
25	Leu Ala Thr Glu Ser Pro Asp Ser Pro Asn Lys Pro Cys Cys Arg Phe 1410	1415	1420
30	Thr Tyr Leu Thr Met Thr Gly Glu Glu Val Glu Leu Cys Ser Arg Gly 1425	1430	1435 1440
	Arg His Ile Leu Val Ala Trp Glu Asn Lys Asp Ile Tyr Ala Ala Ala 1445	1450	1455
35	Ile Arg Ser Leu Arg Leu Arg Glu Leu Gln Asn Val Glu Cys Val Thr 1460	1465	1470
40	Ala Val Arg Ala Gly Leu Gly Ser Ile Ile Pro Leu Gln Leu Leu Thr 1475	1480	1485
	Met Leu Ser Pro Leu Glu Met Glu Leu Arg Thr Cys Gly Leu Pro Tyr 1490	1495	1500
45	Ile Asn Leu Glu Phe Leu Lys Ala His Thr Met Tyr Gln Val Gly Leu 1505	1510	1515 1520
50	Met Glu Thr Asp Gln His Ile Glu Phe Phe Trp Gly Ala Leu Glu Met 1525	1530	1535
	Phe Thr Gln Glu Glu Leu Cys Lys Phe Ile Lys Phe Ala Cys Asn Gln 1540	1545	1550
55	Glu Arg Ile Pro Phe Thr Cys Pro Cys Lys Asp Gly Gly Pro Asp Thr		

EP 1 114 862 A2

	1555		1560		1565
5	Ala His Val Pro Pro Tyr Pro Met Lys Ile Ala Pro Pro Asp Gly Thr				
	1570		1575		1580
	Ala Gly Ser Pro Asp Ser Arg Tyr Ile Arg Val Glu Thr Cys Met Phe				
10	1585		1590		1595 1600
	Met Ile Lys Leu Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Ile Met Leu Glu Lys				
		1605		1610	1615
15	Leu Arg Cys Ala Ile His Tyr Arg Glu Asp Pro Leu Ser Gly				
		1620		1625	1630
20	<210> 8				
	<211> 1050				
	<212> PRT				
	<213> Homo sapiens				
25	<400> 8				
	Trp Arg Arg Ala Ala Cys Gly Arg Ser Gly Arg Ala Ser Leu Lys Glu				
	1		5		10 15
30	His Pro Arg Gly Thr Leu Leu Ser Asp Gly Ser Pro Ala Leu Ser Arg				
		20		25	30
	Asn Val Gly Met Thr Val Ser Gln Lys Gly Gly Pro Gln Pro Thr Pro				
35		35		40	45
	Ser Pro Ala Gly Pro Gly Thr Gln Leu Gly Pro Ile Thr Gly Glu Met				
		50		55	60
40	Asp Glu Ala Asp Ser Ala Phe Leu Lys Phe Lys Gln Thr Ala Asp Asp				
		65		70	75 80
	Ser Leu Ser Leu Thr Ser Pro Asn Thr Glu Ser Ile Phe Val Glu Asp				
45			85		90 95
	Pro Tyr Thr Ala Ser Leu Arg Ser Glu Ile Glu Ser Asp Gly His Glu				
		100		105	110
50	Phe Glu Ala Glu Ser Trp Ser Leu Ala Val Asp Ala Ala Tyr Ala Lys				
		115		120	125
	Lys Gln Lys Arg Glu Val Val Lys Arg Gln Asp Val Leu Tyr Glu Leu				
55		130		135	140

EP 1 114 862 A2

	Met	Gln	Thr	Glu	Val	His	His	Val	Arg	Thr	Leu	Lys	Ile	Met	Leu	Lys	
	145					150					155					160	
5	Val	Tyr	Ser	Arg	Ala	Leu	Gln	Glu	Glu	Leu	Gln	Phe	Ser	Ser	Lys	Ala	
					165					170					175		
10	Ile	Gly	Arg	Leu	Phe	Pro	Cys	Ala	Asp	Asp	Leu	Leu	Glu	Thr	His	Ser	
				180					185					190			
	His	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Lys	Glu	Arg	Arg	Gln	Glu	Ser	Leu	Glu	Glu	
			195					200					205				
15	Gly	Ser	Asp	Arg	Asn	Tyr	Val	Ile	Gln	Lys	Ile	Gly	Asp	Leu	Leu	Val	
		210				215						220					
20	Gln	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Asn	Gly	Glu	Arg	Met	Lys	Glu	Lys	Tyr	Gly	
	225					230					235					240	
	Val	Phe	Cys	Ser	Gly	His	Asn	Glu	Ala	Val	Ser	His	Tyr	Lys	Leu	Leu	
					245					250					255		
25	Leu	Gln	Gln	Asn	Lys	Lys	Phe	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Lys	Ile	Gly	Asn	
				260					265					270			
30	Phe	Ser	Ile	Val	Arg	Arg	Leu	Gly	Val	Gln	Glu	Cys	Ile	Leu	Leu	Val	
		275						280					285				
	Thr	Gln	Arg	Ile	Thr	Lys	Tyr	Pro	Val	Leu	Val	Glu	Arg	Ile	Ile	Gln	
35		290					295					300					
	Asn	Thr	Glu	Ala	Gly	Thr	Glu	Asp	Tyr	Glu	Asp	Leu	Thr	Gln	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
40	Asn	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile	Ile	Ser	Gln	Val	Asp	Ala	Lys	Val	Ser	Glu	
					325					330					335		
	Cys	Glu	Lys	Gly	Gln	Arg	Leu	Arg	Glu	Ile	Ala	Gly	Lys	Met	Asp	Leu	
45					340					345					350		
	Lys	Ser	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Asn	Gly	Leu	Thr	Phe	Arg	Lys	Glu	Asp	
					355				360					365			
50	Met	Leu	Gln	Arg	Gln	Leu	His	Leu	Glu	Gly	Met	Leu	Cys	Trp	Lys	Thr	
		370					375						380				
	Thr	Ser	Gly	Arg	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu	Thr	Asp	Val	
55		385				390					395					400	

EP 1 114 862 A2

	Leu	Leu	Leu	Leu	Gln	Glu	Lys	Asp	Gln	Lys	Tyr	Val	Phe	Ala	Ser	Val	
					405					410					415		
5	Asp	Ser	Lys	Pro	Pro	Val	Ile	Ser	Leu	Gln	Lys	Leu	Ile	Val	Arg	Glu	
				420					425					430			
10	Val	Ala	Asn	Glu	Glu	Lys	Ala	Met	Phe	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Gln	
			435					440					445				
15	Gly	Pro	Glu	Met	Tyr	Glu	Ile	Tyr	Thr	Ser	Ser	Lys	Glu	Asp	Arg	Asn	
		450				455						460					
20	Ala	Trp	Met	Ala	His	Ile	Gln	Arg	Ala	Val	Glu	Ser	Cys	Pro	Asp	Glu	
	465				470					475					480		
25	Glu	Glu	Gly	Pro	Phe	Ser	Leu	Pro	Glu	Glu	Glu	Arg	Lys	Val	Val	Glu	
				485					490					495			
30	Ala	Arg	Ala	Thr	Arg	Leu	Arg	Asp	Phe	Gln	Glu	Arg	Leu	Ser	Met	Lys	
			500					505					510				
35	Asp	Gln	Leu	Ile	Ala	Gln	Ser	Leu	Leu	Glu	Lys	Gln	Gln	Ile	Tyr	Leu	
		515					520					525					
40	Glu	Met	Ala	Glu	Met	Gly	Gly	Leu	Glu	Asp	Leu	Pro	Gln	Pro	Arg	Gly	
		530				535					540						
45	Leu	Phe	Arg	Gly	Gly	Asp	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Gln	Gly	Glu	Leu	Ile	
	545				550					555				560			
50	Leu	Lys	Ser	Ala	Met	Ser	Glu	Ile	Glu	Gly	Ile	Gln	Ser	Leu	Ile	Cys	
			565					570					575				
55	Arg	Arg	Leu	Gly	Ser	Ala	Asn	Gly	Gln	Ala	Glu	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	
			580					585					590				
60	Thr	Gly	Pro	Pro	Arg	Arg	Ala	Glu	Thr	Phe	Ala	Gly	Tyr	Asp	Cys	Thr	
		595					600					605					
65	Asn	Ser	Pro	Thr	Lys	Asn	Gly	Ser	Phe	Lys	Lys	Lys	Val	Ser	Ser	Thr	
		610				615						620					
70	Asp	Pro	Arg	Pro	Arg	Asp	Trp	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Ser	Pro	Asp	Leu	
	625				630					635				640			
75	Lys	Leu	Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Pro	Gly	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Pro	Gln	
			645					650						655			

EP 1 114 862 A2

	Val	Val	Glu	Ala	Pro	Gly	Thr	Glu	Ser	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Thr	Val	
				660					665					670			
5	Leu	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Gln	Arg	Ile	Gln	Thr	Leu	Ser	Gln	Leu	Leu	
			675					680					685				
10	Leu	Asn	Leu	Gln	Ala	Val	Ile	Ala	His	Gln	Asp	Ser	Tyr	Val	Glu	Thr	
		690					695					700					
15	Gln	Arg	Ala	Ala	Ile	Gln	Glu	Arg	Glu	Lys	Gln	Phe	Arg	Leu	Gln	Ser	
	705					710					715				720		
20	Thr	Arg	Gly	Asn	Leu	Leu	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Gln	Arg	Asn	Phe	Glu	
				725						730					735		
25	Lys	Gln	Arg	Glu	Glu	Arg	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Gln	Leu	
				740					745					750			
30	Arg	His	Glu	Gln	Gln	Arg	Trp	Glu	Arg	Glu	Arg	Gln	Trp	Gln	His	Gln	
		755						760					765				
35	Glu	Leu	Glu	Arg	Ala	Gly	Ala	Arg	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Gly	Glu	Ala	
		770					775					780					
40	Arg	Gln	Leu	Arg	Glu	Arg	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Ala	Glu	Leu	Glu	Arg	
	785				790						795				800		
45	Gln	Arg	Gln	Ala	Tyr	Gln	His	Asp	Leu	Glu	Arg	Leu	Arg	Glu	Ala	Gln	
				805						810				815			
50	Arg	Ala	Val	Glu	Arg	Glu	Arg	Glu	Arg	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Arg	Leu	
				820					825					830			
55	Lys	Lys	Gln	Asn	Thr	Ala	Pro	Gly	Ala	Leu	Pro	Pro	Asp	Thr	Leu	Ala	
			835					840					845				
60	Glu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser	His	Pro	Pro	Ser	Phe	Asn	Gly	Glu	Gly	Leu	
		850					855					860					
65	Glu	Gly	Pro	Arg	Val	Ser	Met	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	Gly	Pro	Glu	Tyr	
	865					870					875				880		
70	Ala	Glu	Arg	Pro	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	Asp	Ser	Ala	Pro	Thr	Glu	Ser	
				885						890					895		
75	Arg	Leu	Ala	Lys	Ser	Asp	Val	Pro	Ile	Gln	Leu	Leu	Ser	Ala	Thr	Asn	
			900						905						910		

EP 1 114 862 A2

Gln Phe Gln Arg Gln Ala Ala Val Gln Gln Gln Ile Pro Thr Lys Leu
 915 920 925
 5
 Ala Ala Ser Thr Lys Gly Gly Lys Asp Lys Gly Gly Lys Ser Arg Gly
 930 935 940
 10
 Ser Gln Arg Trp Glu Ser Ser Ala Ser Phe Asp Leu Lys Gln Gln Leu
 945 950 955 960
 Leu Leu Asn Lys Leu Met Gly Lys Asp Glu Ser Thr Ser Arg Asn Arg
 965 970 975
 15
 Arg Ser Leu Ser Pro Ile Leu Pro Gly Arg His Ser Pro Ala Pro Pro
 980 985 990
 20
 Pro Asp Pro Gly Phe Pro Ala Pro Ser Pro Pro Pro Ala Asp Ser Pro
 995 1000 1005
 Ser Glu Gly Phe Ser Leu Lys Ala Gly Gly Thr Ala Leu Leu Pro Gly
 1010 1015 1020
 25
 Pro Pro Ala Pro Ser Pro Leu Pro Ala Thr Pro Leu Ser Ala Lys Glu
 1025 1030 1035 1040
 30
 Asp Ala Ser Lys Glu Asp Val Ile Phe Phe
 1045 1050
 35
 <210> 9
 <211> 1287
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <400> 9
 Lys Glu Val Gly Ala Gly Ser Ala Asn Gly Val Glu Met Val Gln Gly
 1 5 10 15
 45
 Pro Val Gln Thr Pro Ala Leu Thr Ile His Arg Arg Lys Arg Arg Arg
 20 25 30
 Ser Cys Pro Pro Asn Arg Ala Ser Tyr Leu Pro Lys Ala Glu Ser Leu
 35 40 45
 50
 Ala Ser Leu Gly Ser His Leu Pro Ala Leu Leu Ser Arg Ala Arg Val
 50 55 60
 55
 Pro Arg Pro Pro Ala Gly Arg Arg Glu Arg Glu Arg Arg Arg Pro
 65 70 75 80

EP 1 114 862 A2

5	Val Ala Lys Ala Pro Ala Arg Leu Arg Gly Glu Tyr Glu Thr Gly Val	85	90	95
	Lys Met Thr Ser Arg Phe Gly Lys Thr Tyr Ser Arg Lys Gly Gly Asn	100	105	110
10	Gly Ser Ser Lys Phe Asp Glu Val Phe Ser Asn Lys Arg Thr Thr Leu	115	120	125
	Ser Thr Lys Trp Gly Glu Thr Thr Phe Met Ala Lys Leu Gly Gln Lys	130	135	140
15	Arg Pro Asn Phe Lys Pro Asp Ile Gln Glu Ile Pro Lys Lys Pro Lys	145	150	155
	Val Glu Glu Glu Ser Thr Gly Asp Pro Phe Gly Phe Asp Ser Asp Asp	165	170	175
20	Glu Ser Leu Pro Val Ser Ser Lys Asn Leu Ala Gln Val Lys Cys Ser	180	185	190
25	Ser Tyr Ser Glu Ser Ser Glu Ala Ala Gln Leu Glu Glu Val Thr Ser	195	200	205
30	Val Leu Glu Ala Asn Ser Lys Ile Ser His Val Val Val Glu Asp Thr	210	215	220
35	Val Val Ser Asp Lys Cys Phe Pro Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Lys	225	230	235
	Glu Lys Ser Thr Asn Arg Ile Val Glu Asp Asp Ala Ser Ile Ser Ser	245	250	255
40	Cys Asn Lys Leu Ile Thr Ser Asp Lys Val Glu Asn Phe His Glu Glu	260	265	270
45	His Glu Lys Asn Ser His His Ile His Lys Asn Ala Asp Asp Ser Thr	275	280	285
	Lys Lys Pro Asn Ala Glu Thr Thr Val Ala Ser Glu Ile Lys Glu Thr	290	295	300
50	Asn Asp Thr Trp Asn Ser Gln Phe Gly Lys Arg Pro Glu Ser Pro Ser	305	310	315
	Glu Ile Ser Pro Ile Lys Gly Ser Val Arg Thr Gly Leu Phe Glu Trp	325	330	335
55				

EP 1 114 862 A2

5	Asp Asn Asp Phe Glu Asp Ile Arg Ser Glu Asp Cys Ile Leu Ser Leu	340	345	350
	Asp Ser Asp Pro Leu Leu Glu Met Lys Asp Asp Asp Phe Lys Asn Arg	355	360	365
10	Leu Glu Asn Leu Asn Glu Ala Ile Glu Glu Asp Ile Val Gln Ser Val	370	375	380
	Leu Arg Pro Thr Asn Cys Arg Thr Tyr Cys Arg Ala Asn Lys Thr Lys	385	390	395
15				400
	Ser Ser Gln Gly Ala Ser Asn Phe Asp Lys Leu Met Asp Gly Thr Ser	405	410	415
20	Gln Ala Leu Ala Lys Ala Asn Ser Glu Ser Ser Lys Asp Gly Leu Asn	420	425	430
	Gln Ala Lys Lys Gly Gly Val Ser Cys Gly Thr Ser Phe Arg Gly Thr	435	440	445
25				
	Val Gly Arg Thr Arg Asp Tyr Thr Val Leu His Pro Ser Cys Leu Ser	450	455	460
30	Val Cys Asn Val Thr Ile Gln Asp Thr Met Glu Arg Ser Met Asp Glu	465	470	475
				480
35	Phe Thr Ala Ser Thr Pro Ala Asp Leu Gly Glu Ala Gly Arg Leu Arg	485	490	495
	Lys Lys Ala Asp Ile Ala Thr Ser Lys Thr Thr Thr Arg Phe Arg Pro	500	505	510
40	Ser Asn Thr Lys Ser Lys Lys Asp Val Lys Leu Glu Phe Phe Gly Phe	515	520	525
	Glu Asp His Glu Thr Gly Gly Asp Glu Gly Gly Ser Gly Ser Ser Asn	530	535	540
45				
	Tyr Lys Ile Lys Tyr Phe Gly Phe Asp Asp Leu Ser Glu Ser Glu Asp	545	550	555
50				560
	Asp Glu Asp Asp Asp Cys Gln Val Glu Arg Lys Thr Ser Lys Lys Arg	565	570	575
55	Thr Lys Thr Ala Pro Ser Pro Ser Leu Gln Pro Pro Pro Glu Ser Asn	580	585	590

EP 1 114 862 A2

5	Asp Asn Ser Gln Asp Ser Gln Ser Gly Thr Asn Asn Ala Glu Asn Leu	595	600	605
	Asp Phe Thr Glu Asp Leu Pro Gly Val Pro Glu Ser Val Lys Lys Pro	610	615	620
10	Ile Asn Lys Gln Gly Asp Lys Ser Lys Glu Asn Thr Arg Lys Ile Phe	625	630	635
	Ser Gly Pro Lys Arg Ser Pro Thr Lys Ala Val Tyr Asn Ala Arg His	645	650	655
15	Trp Asn His Pro Asp Ser Glu Glu Leu Pro Gly Pro Pro Val Val Lys	660	665	670
20	Pro Gln Ser Val Thr Val Arg Leu Ser Ser Lys Glu Pro Asn Gln Lys	675	680	685
25	Asp Asp Gly Val Phe Lys Ala Pro Ala Pro Pro Ser Lys Val Ile Lys	690	695	700
	Thr Val Thr Ile Pro Thr Gln Pro Tyr Gln Asp Ile Val Thr Ala Leu	705	710	715
30	Lys Cys Arg Arg Glu Asp Lys Glu Leu Tyr Thr Val Val Gln His Val	725	730	735
35	Lys His Phe Asn Asp Val Val Glu Phe Gly Glu Asn Gln Glu Phe Thr	740	745	750
	Asp Asp Ile Glu Tyr Leu Leu Ser Gly Leu Lys Ser Thr Gln Pro Leu	755	760	765
40	Asn Thr Arg Cys Leu Ser Val Ile Ser Leu Ala Thr Lys Cys Ala Met	770	775	780
45	Pro Ser Phe Arg Met His Leu Arg Ala His Gly Met Val Ala Met Val	785	790	795
	Phe Lys Thr Leu Asp Asp Ser Gln His His Gln Asn Leu Ser Leu Cys	805	810	815
50	Thr Ala Ala Leu Met Tyr Ile Leu Ser Arg Asp Arg Leu Asn Met Asp	820	825	830
55	Leu Asp Arg Ala Ser Leu Asp Leu Met Ile Arg Leu Leu Glu Leu Glu	835	840	845

EP 1 114 862 A2

5	Gln Asp Ala Ser Ser Ala Lys Leu Leu Asn Glu Lys Asp Met Asn Lys	850	855	860
	Ile Lys Glu Lys Ile Arg Arg Leu Cys Glu Thr Val His Asn Lys His	865	870	875
10	Leu Asp Leu Glu Asn Ile Thr Thr Gly His Leu Ala Met Glu Thr Leu	885	890	895
15	Leu Ser Leu Thr Ser Lys Arg Ala Gly Asp Trp Phe Lys Glu Glu Leu	900	905	910
	Arg Leu Leu Gly Gly Leu Asp His Ile Val Asp Lys Val Lys Glu Cys	915	920	925
20	Val Asp His Leu Ser Arg Asp Glu Asp Glu Glu Lys Leu Val Ala Ser	930	935	940
25	Leu Trp Gly Ala Glu Arg Cys Leu Arg Val Leu Glu Ser Val Thr Val	945	950	955
	His Asn Pro Glu Asn Gln Ser Tyr Leu Ile Ala Tyr Lys Asp Ser Gln	965	970	975
30	Leu Ile Val Ser Ser Ala Lys Ala Leu Gln His Cys Glu Glu Leu Ile	980	985	990
35	Gln Gln Tyr Asn Arg Ala Glu Asp Ser Ile Cys Leu Ala Asp Ser Lys	995	1000	1005
40	Pro Leu Pro His Gln Asn Val Thr Asn His Val Gly Lys Ala Val Glu	1010	1015	1020
	Asp Cys Met Arg Ala Ile Ile Gly Val Leu Leu Asn Leu Thr Asn Asp	1025	1030	1035
45	Asn Glu Trp Gly Ser Thr Lys Thr Gly Glu Gln Asp Gly Leu Ile Gly	1045	1050	1055
	Thr Ala Leu Asn Cys Val Leu Gln Val Pro Lys Tyr Leu Pro Gln Glu	1060	1065	1070
50	Gln Arg Phe Asp Ile Arg Val Leu Gly Leu Gly Leu Leu Ile Asn Leu	1075	1080	1085
55	Val Glu Tyr Ser Ala Arg Asn Arg His Cys Leu Val Asn Met Glu Thr	1090	1095	1100

EP 1 114 862 A2

5 Ser Cys Ser Phe Asp Ser Ser Ile Cys Ser Gly Glu Gly Asp Asp Ser
 1105 1110 1115 1120
 Leu Arg Ile Gly Gly Gln Val His Ala Val Gln Ala Leu Val Gln Leu
 1125 1130 1135
 10 Phe Leu Glu Arg Glu Arg Ala Ala Gln Leu Ala Glu Ser Lys Thr Asp
 1140 1145 1150
 Glu Leu Ile Lys Asp Ala Pro Thr Thr Gln His Asp Lys Ser Gly Glu
 15 1155 1160 1165
 Trp Gln Glu Thr Ser Gly Glu Ile Gln Trp Val Ser Thr Glu Lys Thr
 1170 1175 1180
 20 Asp Gly Thr Glu Glu Lys His Lys Lys Glu Glu Glu Asp Glu Glu Leu
 1185 1190 1195 1200
 Asp Leu Asn Lys Ala Leu Gln His Ala Gly Lys His Met Glu Asp Cys
 25 1205 1210 1215
 Ile Val Ala Ser Tyr Thr Ala Leu Leu Leu Gly Cys Leu Cys Gln Glu
 1220 1225 1230
 30 Ser Pro Ile Asn Val Thr Thr Val Arg Glu Tyr Leu Pro Glu Gly Asp
 1235 1240 1245
 Phe Ser Ile Met Thr Glu Met Leu Lys Lys Phe Leu Ser Phe Met Asn
 35 1250 1255 1260
 Leu Thr Cys Ala Val Gly Thr Thr Gly Gln Lys Ser Ile Ser Arg Val
 1265 1270 1275 1280
 40 Ile Glu Tyr Leu Glu His Cys
 1285
 45 <210> 10
 <211> 591
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 50
 <300>
 <301> Schreiber, K. L.
 <302> Class II histocompatibility molecules associate with
 calnexin during assembly in the endoplasmatic reticulum
 55 <303> Int. Immunol.

EP 1 114 862 A2

<304> 1994
 <305> 6
 5 <306> 101-111
 <313> 1 - 591

 <400> 10
 10 Met Glu Gly Lys Trp Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Leu Gly Thr Ala
 1 5 10 15

 Ala Val Glu Ala His Asp Gly His Asp Asp Asp Ala Ile Asp Ile Glu
 20 25 30
 15
 Asp Asp Leu Asp Asp Val Ile Glu Glu Val Glu Asp Ser Lys Ser Lys
 35 40 45

 20 Ser Asp Ala Ser Thr Pro Pro Ser Pro Lys Val Thr Tyr Lys Ala Pro
 50 55 60

 Val Pro Thr Gly Glu Val Tyr Phe Ala Asp Ser Phe Asp Arg Gly Ser
 65 70 75 80
 25
 Leu Ser Gly Trp Ile Leu Ser Lys Ala Lys Lys Asp Asp Thr Asp Asp
 85 90 95

 30 Glu Ile Ala Lys Tyr Asp Gly Lys Trp Glu Val Asp Glu Met Lys Glu
 100 105 110

 Thr Lys Leu Pro Gly Asp Lys Gly Leu Val Leu Met Ser Arg Ala Lys
 115 120 125
 35
 His His Ala Ile Ser Ala Lys Leu Asn Lys Pro Phe Leu Phe Asp Thr
 130 135 140

 40 Lys Pro Leu Ile Val Gln Tyr Glu Val Asn Phe Gln Asn Gly Ile Glu
 145 150 155 160

 Cys Gly Gly Ala Tyr Val Lys Leu Leu Ser Lys Thr Ala Glu Leu Ser
 165 170 175
 45
 Leu Asp Gln Phe His Asp Lys Thr Pro Tyr Thr Ile Met Phe Gly Pro
 180 185 190

 50 Asp Lys Cys Gly Glu Asp Tyr Lys Leu His Phe Ile Phe Arg His Lys
 195 200 205

 Asn Pro Lys Thr Gly Val Tyr Glu Glu Lys His Ala Lys Arg Pro Asp
 210 215 220
 55

EP 1 114 862 A2

	Ala Asp Leu Lys Thr Tyr Phe Thr Asp Lys Lys Thr His Leu Tyr Thr	
	225	240
5	Leu Ile Leu Asn Pro Asp Asn Ser Phe Glu Ile Leu Val Asp Gln Ser	
	245	255
10	Val Val Asn Ser Gly Asn Leu Leu Asn Asp Met Thr Pro Pro Val Asn	
	260	270
	Pro Ser Arg Glu Ile Glu Asp Pro Glu Asp Arg Lys Pro Glu Asp Trp	
	275	285
15	Asp Glu Arg Pro Lys Ile Ala Asp Pro Asp Ala Val Lys Pro Asp Asp	
	290	300
20	Trp Asp Glu Asp Ala Pro Ser Lys Ile Pro Asp Glu Glu Ala Thr Lys	
	305	320
	Pro Glu Gly Trp Leu Asp Asp Glu Pro Glu Tyr Ile Pro Asp Pro Asp	
	325	335
25	Ala Glu Lys Pro Glu Asp Trp Asp Glu Asp Met Asp Gly Glu Trp Glu	
	340	350
30	Ala Pro Gln Ile Ala Asn Pro Lys Cys Glu Ser Ala Pro Gly Cys Gly	
	355	365
	Val Trp Gln Arg Pro Met Ile Asp Asn Pro Asn Tyr Lys Gly Lys Trp	
	370	380
35	Lys Pro Pro Met Ile Asp Asn Pro Asn Tyr Gln Gly Ile Trp Lys Pro	
	385	400
40	Arg Lys Ile Pro Asn Pro Asp Phe Phe Glu Asp Leu Glu Pro Phe Lys	
	405	415
	Met Thr Pro Phe Ser Ala Ile Gly Leu Glu Leu Trp Ser Met Thr Ser	
	420	430
45	Asp Ile Phe Phe Asp Asn Phe Ile Ile Ser Gly Asp Arg Arg Val Val	
	435	445
50	Asp Asp Trp Ala Asn Asp Gly Trp Gly Leu Lys Lys Ala Ala Asp Gly	
	450	460
	Ala Ala Glu Pro Gly Val Val Leu Gln Met Leu Glu Ala Ala Glu Glu	
	465	480
55		

EP 1 114 862 A2

Arg Pro Trp Leu Trp Val Val Tyr Ile Leu Thr Val Ala Leu Pro Val
 485 490 495
 5
 Phe Leu Val Ile Leu Phe Cys Cys Ser Gly Lys Lys Gln Ser Asn Ala
 500 505 510
 10
 Met Glu Tyr Lys Lys Thr Asp Ala Pro Gln Pro Asp Val Lys Asp Glu
 515 520 525
 Glu Gly Lys Glu Glu Glu Lys Asn Lys Arg Asp Glu Glu Glu Glu Glu
 530 535 540
 15
 Glu Lys Leu Glu Glu Lys Gln Lys Ser Asp Ala Glu Glu Asp Gly Val
 545 550 555 560
 20
 Thr Gly Ser Gln Asp Glu Glu Asp Ser Lys Pro Lys Ala Glu Glu Asp
 565 570 575
 Glu Ile Leu Asn Arg Ser Pro Arg Asn Arg Lys Pro Arg Arg Glu
 580 585 590
 25
 <210> 11
 <211> 592
 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 35 Met Glu Gly Lys Trp Leu Leu Cys Met Leu Leu Val Leu Gly Thr Ala
 1 5 10 15
 Ile Val Glu Ala His Asp Gly His Asp Asp Val Ile Asp Ile Glu
 20 25 30
 40 Asp Asp Leu Asp Asp Val Ile Glu Glu Val Glu Asp Ser Lys Pro Asp
 35 40 45
 45 Thr Thr Ala Pro Pro Ser Ser Pro Lys Val Thr Tyr Lys Ala Pro Val
 50 55 60
 Pro Thr Gly Glu Val Tyr Phe Ala Asp Ser Phe Asp Arg Gly Thr Leu
 65 70 75 80
 50 Ser Gly Trp Ile Leu Ser Lys Ala Lys Lys Asp Asp Thr Asp Asp Glu
 85 90 95
 55 Ile Ala Lys Tyr Asp Gly Lys Trp Glu Val Glu Glu Met Lys Glu Ser
 100 105 110

EP 1 114 862 A2

5	Lys	Leu	Pro	Gly	Asp	Lys	Gly	Leu	Val	Leu	Met	Ser	Arg	Ala	Lys	His	115	120	125	
	His	Ala	Ile	Ser	Ala	Lys	Leu	Asn	Lys	Pro	Phe	Leu	Phe	Asp	Thr	Lys	130	135	140	
10	Pro	Leu	Ile	Val	Gln	Tyr	Glu	Val	Asn	Phe	Gln	Asn	Gly	Ile	Glu	Cys	145	150	155	160
	Gly	Gly	Ala	Tyr	Val	Lys	Leu	Leu	Ser	Lys	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	Leu	165	170	175	
15	Asp	Gln	Leu	His	Asp	Lys	Thr	Pro	Tyr	Thr	Ile	Met	Phe	Gly	Pro	Asp	180	185	190	
20	Lys	Cys	Gly	Glu	Asp	Tyr	Lys	Leu	His	Phe	Ile	Phe	Arg	His	Lys	Asn	195	200	205	
	Pro	Lys	Thr	Gly	Ile	Tyr	Glu	Glu	Lys	His	Ala	Lys	Arg	Pro	Asp	Ala	210	215	220	
25	Asp	Leu	Lys	Thr	Tyr	Phe	Thr	Asp	Lys	Lys	Thr	His	Leu	Tyr	Thr	Leu	225	230	235	240
30	Ile	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Ser	Phe	Glu	Ile	Leu	Val	Asp	Gln	Ser	Val	245	250	255	
	Val	Asn	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Asn	Asp	Met	Thr	Pro	Pro	Val	Asn	Pro	260	265	270	
35	Ser	Arg	Glu	Ile	Glu	Asp	Pro	Glu	Asp	Arg	Lys	Pro	Glu	Asp	Trp	Asp	275	280	285	
40	Glu	Arg	Pro	Lys	Ile	Pro	Asp	Pro	Glu	Ala	Val	Lys	Pro	Asp	Asp	Trp	290	295	300	
	Asp	Glu	Asp	Ala	Pro	Ala	Lys	Ile	Pro	Asp	Glu	Glu	Ala	Thr	Lys	Pro	305	310	315	320
45	Glu	Gly	Trp	Leu	Asp	Asp	Glu	Pro	Glu	Tyr	Val	Pro	Asp	Pro	Asp	Ala	325	330	335	
50	Glu	Lys	Pro	Glu	Asp	Trp	Asp	Glu	Asp	Met	Asp	Gly	Glu	Trp	Glu	Ala	340	345	350	
	Pro	Gln	Ile	Ala	Asn	Pro	Arg	Cys	Glu	Ser	Ala	Pro	Gly	Cys	Gly	Val	355	360	365	

EP 1 114 862 A2

5 Trp Gln Arg Pro Val Ile Asp Asn Pro Asn Tyr Lys Gly Lys Trp Lys
 370 375 380
 Pro Pro Met Ile Asp Asn Pro Ser Tyr Gln Gly Ile Trp Lys Pro Arg
 385 390 395 400
 10 Lys Ile Pro Asn Pro Asp Phe Phe Glu Asp Leu Glu Pro Phe Arg Met
 405 410 415
 Thr Pro Phe Ser Ala Ile Gly Leu Glu Leu Trp Ser Met Thr Ser Asp
 15 420 425 430
 Ile Phe Phe Asp Asn Phe Ile Ile Cys Ala Asp Arg Arg Ile Val Asp
 435 440 445
 20 Asp Trp Ala Asn Asp Gly Trp Gly Leu Lys Lys Ala Ala Asp Gly Ala
 450 455 460
 25 Ala Glu Pro Gly Val Val Gly Gln Met Ile Glu Ala Ala Glu Glu Arg
 465 470 475 480
 Pro Trp Leu Trp Val Val Tyr Ile Leu Thr Val Ala Leu Pro Val Phe
 485 490 495
 30 Leu Val Ile Leu Phe Cys Cys Ser Gly Lys Lys Gln Thr Ser Gly Met
 500 505 510
 35 Glu Tyr Lys Lys Thr Asp Ala Pro Gln Pro Asp Val Lys Glu Glu Glu
 515 520 525
 Glu Glu Lys Glu Glu Glu Lys Asp Lys Gly Asp Glu Glu Glu Glu Gly
 530 535 540
 40 Glu Glu Lys Leu Glu Glu Lys Gln Lys Ser Asp Ala Glu Glu Asp Gly
 545 550 555 560
 45 Gly Thr Val Ser Gln Glu Glu Glu Asp Arg Lys Pro Lys Ala Glu Glu
 565 570 575
 Asp Glu Ile Leu Asn Arg Ser Pro Arg Asn Arg Lys Pro Arg Arg Glu
 580 585 590
 50
 55 <210> 12

EP 1 114 862 A2

<211> 2441
 <212> PRT
 5 <213> Mus musculus

 <300>
 <301> Chrivia, J. C.
 10 <302> Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear
 protein CBP
 <303> Nature
 <304> 1993
 <305> 365
 15 <306> 855-859
 <313> 1 - 2441

 <400> 12
 20 Met Ala Glu Asn Leu Leu Asp Gly Pro Pro Asn Pro Lys Arg Ala Lys
 1 5 10 15

 Leu Ser Ser Pro Gly Phe Ser Ala Asn Asp Asn Thr Asp Phe Gly Ser
 20 25 30
 25 Leu Phe Asp Leu Glu Asn Asp Leu Pro Asp Glu Leu Ile Pro Asn Gly
 35 40 45

 Glu Leu Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Val Pro Asp Ala Ala Ser
 50 55 60
 30 Lys His Lys Gln Leu Ser Glu Leu Leu Arg Gly Gly Ser Gly Ser Ser
 65 70 75 80
 35 Ile Asn Pro Gly Ile Gly Asn Val Ser Ala Ser Ser Pro Val Gln Gln
 85 90 95

 Gly Leu Gly Gly Gln Ala Gln Gly Gln Pro Asn Ser Thr Asn Met Ala
 100 105 110
 40 Ser Leu Gly Ala Met Gly Lys Ser Pro Leu Asn Gln Gly Asp Ser Ser
 115 120 125
 45 Thr Pro Asn Leu Pro Lys Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Pro Thr Pro
 130 135 140

 Pro Ala Ser Gln Ala Leu Asn Pro Gln Ala Gln Lys Gln Val Gly Leu
 145 150 155 160
 50 Val Thr Ser Ser Pro Ala Thr Ser Gln Thr Gly Pro Gly Ile Cys Met
 165 170 175
 55

EP 1 114 862 A2

5	Asn Ala Asn Phe Asn Gln Thr His Pro Gly Leu Leu Asn Ser Asn Ser	180	185	190
	Gly His Ser Leu Met Asn Gln Ala Gln Gln Gly Gln Ala Gln Val Met	195	200	205
10	Asn Gly Ser Leu Gly Ala Ala Gly Arg Gly Arg Gly Ala Gly Met Pro	210	215	220
15	Tyr Pro Ala Pro Ala Met Gln Gly Ala Thr Ser Ser Val Leu Ala Glu	225	230	235
	Thr Leu Thr Gln Val Ser Pro Gln Met Ala Gly His Ala Gly Leu Asn	245	250	255
20	Thr Ala Gln Ala Gly Gly Met Thr Lys Met Gly Met Thr Gly Thr Thr	260	265	270
25	Ser Pro Phe Gly Gln Pro Phe Ser Gln Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly	275	280	285
	Ala Thr Gly Val Asn Pro Gln Leu Ala Ser Lys Gln Ser Met Val Asn	290	295	300
30	Ser Leu Pro Ala Phe Pro Thr Asp Ile Lys Asn Thr Ser Val Thr Thr	305	310	315
35	Val Pro Asn Met Ser Gln Leu Gln Thr Ser Val Gly Ile Val Pro Thr	325	330	335
	Gln Ala Ile Ala Thr Gly Pro Thr Ala Asp Pro Glu Lys Arg Lys Leu	340	345	350
40	Ile Gln Gln Gln Leu Val Leu Leu Leu His Ala His Lys Cys Gln Arg	355	360	365
45	Arg Glu Gln Ala Asn Gly Glu Val Arg Ala Cys Ser Leu Pro His Cys	370	375	380
50	Arg Thr Met Lys Asn Val Leu Asn His Met Thr His Cys Gln Ala Pro	385	390	395
	Lys Ala Cys Gln Val Ala His Cys Ala Ser Ser Arg Gln Ile Ile Ser	405	410	415
55	His Trp Lys Asn Cys Thr Arg His Asp Cys Pro Val Cys Leu Pro Leu	420	425	430

EP 1 114 862 A2

	Lys Asn Ala Ser Asp Lys Arg Asn Gln Gln Thr Ile Leu Gly Ser Pro	
	435	440 445
5		
	Ala Ser Gly Ile Gln Asn Thr Ile Gly Ser Val Gly Ala Gly Gln Gln	
	450	455 460
10		
	Asn Ala Thr Ser Leu Ser Asn Pro Asn Pro Ile Asp Pro Ser Ser Met	
	465	470 475 480
	Gln Arg Ala Tyr Ala Ala Leu Gly Leu Pro Tyr Met Asn Gln Pro Gln	
		485 490 495
15		
	Thr Gln Leu Gln Pro Gln Val Pro Gly Gln Gln Pro Ala Gln Pro Pro	
	500	505 510
20		
	Ala His Gln Gln Met Arg Thr Leu Asn Ala Leu Gly Asn Asn Pro Met	
	515	520 525
	Ser Val Pro Ala Gly Gly Ile Thr Thr Asp Gln Gln Pro Pro Asn Leu	
	530	535 540
25		
	Ile Ser Glu Ser Ala Leu Pro Thr Ser Leu Gly Ala Thr Asn Pro Leu	
	545	550 555 560
30		
	Met Asn Asp Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Gly Ser Leu Ser Thr Ile	
		565 570 575
	Pro Thr Ala Ala Pro Pro Ser Ser Thr Gly Val Arg Lys Gly Trp His	
	580	585 590
35		
	Glu His Val Thr Gln Asp Leu Arg Ser His Leu Val His Lys Leu Val	
	595	600 605
40		
	Gln Ala Ile Phe Pro Thr Pro Asp Pro Ala Ala Leu Lys Asp Arg Arg	
	610	615 620
	Met Glu Asn Leu Val Ala Tyr Ala Lys Lys Val Glu Gly Asp Met Tyr	
	625	630 635 640
45		
	Glu Ser Ala Asn Ser Arg Asp Glu Tyr Tyr His Leu Leu Ala Glu Lys	
		645 650 655
50		
	Ile Tyr Lys Ile Gln Lys Glu Leu Glu Glu Lys Arg Arg Thr Arg Leu	
	660	665 670
	His Lys Gln Gly Ile Leu Gly Asn Gln Pro Ala Leu Pro Ala Ser Gly	
	675	680 685
55		

EP 1 114 862 A2

	Ala Gln Pro Pro Val Ile Pro Pro Ala Gln Ser Val Arg Pro Pro Asn	
	690 695 700	
5		
	Gly Pro Leu Pro Leu Pro Val Asn Arg Met Gln Val Ser Gln Gly Met	
	705 710 715 720	
10		
	Asn Ser Phe Asn Pro Met Ser Leu Gly Asn Val Gln Leu Pro Gln Ala	
	725 730 735	
	Pro Met Gly Pro Arg Ala Ala Ser Pro Met Asn His Ser Val Gln Met	
15	740 745 750	
	Asn Ser Met Ala Ser Val Pro Gly Met Ala Ile Ser Pro Ser Arg Met	
	755 760 765	
20		
	Pro Gln Pro Pro Asn Met Met Gly Thr His Ala Asn Asn Ile Met Ala	
	770 775 780	
	Gln Ala Pro Thr Gln Asn Gln Phe Leu Pro Gln Asn Gln Phe Pro Ser	
25	785 790 795 800	
	Ser Ser Gly Ala Met Ser Val Asn Ser Val Gly Met Gly Gln Pro Ala	
	805 810 815	
30		
	Ala Gln Ala Gly Val Ser Gln Gly Gln Glu Pro Gly Ala Ala Leu Pro	
	820 825 830	
	Asn Pro Leu Asn Met Leu Ala Pro Gln Ala Ser Gln Leu Pro Cys Pro	
35	835 840 845	
	Pro Val Thr Gln Ser Pro Leu His Pro Thr Pro Pro Pro Ala Ser Thr	
	850 855 860	
40		
	Ala Ala Gly Met Pro Ser Leu Gln His Pro Thr Ala Pro Gly Met Thr	
	865 870 875 880	
	Pro Pro Gln Pro Ala Ala Pro Thr Gln Pro Ser Thr Pro Val Ser Ser	
45	885 890 895	
	Gly Gln Thr Pro Thr Pro Thr Pro Gly Ser Val Pro Ser Ala Ala Gln	
	900 905 910	
50		
	Thr Gln Ser Thr Pro Thr Val Gln Ala Ala Ala Gln Ala Gln Val Thr	
	915 920 925	
	Pro Gln Pro Gln Thr Pro Val Gln Pro Pro Ser Val Ala Thr Pro Gln	
55	930 935 940	

EP 1 114 862 A2

5	Ser Ser Gln Gln Gln Pro Thr Pro Val His Thr Gln Pro Pro Gly Thr	945	950	955	960
	Pro Leu Ser Gln Ala Ala Ala Ser Ile Asp Asn Arg Val Pro Thr Pro	965	970	975	
10	Ser Thr Val Thr Ser Ala Glu Thr Ser Ser Gln Gln Pro Gly Pro Asp	980	985	990	
	Val Pro Met Leu Glu Met Lys Thr Glu Val Gln Thr Asp Asp Ala Glu	995	1000	1005	
15	Pro Glu Pro Thr Glu Ser Lys Gly Glu Pro Arg Ser Glu Met Met Glu	1010	1015	1020	
20	Glu Asp Leu Gln Gly Ser Ser Gln Val Lys Glu Glu Thr Asp Thr Thr	1025	1030	1035	1040
	Glu Gln Lys Ser Glu Pro Met Glu Val Glu Glu Lys Lys Pro Glu Val	1045	1050	1055	
25	Lys Val Glu Ala Lys Glu Glu Glu Glu Asn Ser Ser Asn Asp Thr Ala	1060	1065	1070	
30	Ser Gln Ser Thr Ser Pro Ser Gln Pro Arg Lys Lys Ile Phe Lys Pro	1075	1080	1085	
	Glu Glu Leu Arg Gln Ala Leu Met Pro Thr Leu Glu Ala Leu Tyr Arg	1090	1095	1100	
35	Gln Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln Leu	1105	1110	1115	1120
40	Leu Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Asn Pro Met Asp Leu	1125	1130	1135	
	Ser Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro Trp	1140	1145	1150	
45	Gln Tyr Val Asp Asp Val Arg Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu Tyr	1155	1160	1165	
50	Asn Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr Lys Phe Cys Ser Lys Leu Ala Glu	1170	1175	1180	
55	Val Phe Glu Gln Glu Ile Asp Pro Val Met Gln Ser Leu Gly Tyr Cys	1185	1190	1195	1200

EP 1 114 862 A2

	Cys Gly Arg Lys Tyr Glu Phe Ser Pro Gln Thr Leu Cys Cys Tyr Gly	
	1205	1210 1215
5	Lys Gln Leu Cys Thr Ile Pro Arg Asp Ala Ala Tyr Tyr Ser Tyr Gln	
	1220	1225 1230
10	Asn Arg Tyr His Phe Cys Gly Lys Cys Phe Thr Glu Ile Gln Gly Glu	
	1235	1240 1245
	Asn Val Thr Leu Gly Asp Asp Pro Ser Gln Pro Gln Thr Thr Ile Ser	
15	1250	1255 1260
	Lys Asp Gln Phe Glu Lys Lys Lys Asn Asp Thr Leu Asp Pro Glu Pro	
	1265	1270 1275 1280
20	Phe Val Asp Cys Lys Glu Cys Gly Arg Lys Met His Gln Ile Cys Val	
	1285	1290 1295
	Leu His Tyr Asp Ile Ile Trp Pro Ser Gly Phe Val Cys Asp Asn Cys	
25	1300	1305 1310
	Leu Lys Lys Thr Gly Arg Pro Arg Lys Glu Asn Lys Phe Ser Ala Lys	
	1315	1320 1325
30	Arg Leu Gln Thr Thr Arg Leu Gly Asn His Leu Glu Asp Arg Val Asn	
	1330	1335 1340
	Lys Phe Leu Arg Arg Gln Asn His Pro Glu Ala Gly Glu Val Phe Val	
35	1345	1350 1355 1360
	Arg Val Val Ala Ser Ser Asp Lys Thr Val Glu Val Lys Pro Gly Met	
	1365	1370 1375
40	Lys Ser Arg Phe Val Asp Ser Gly Glu Met Ser Glu Ser Phe Pro Tyr	
	1380	1385 1390
	Arg Thr Lys Ala Leu Phe Ala Phe Glu Glu Ile Asp Gly Val Asp Val	
45	1395	1400 1405
	Cys Phe Phe Gly Met His Val Gln Asp Thr Ala Leu Ile Ala Pro His	
	1410	1415 1420
50	Gln Ile Gln Gly Cys Val Tyr Ile Ser Tyr Leu Asp Ser Ile His Phe	
	1425	1430 1435 1440
	Phe Arg Pro Arg Cys Leu Arg Thr Ala Val Tyr His Glu Ile Leu Ile	
55	1445	1450 1455

EP 1 114 862 A2

5	Gly Tyr Leu Glu Tyr Val Lys Lys Leu Val Tyr Val Thr Ala His Ile	1460	1465	1470
	Trp Ala Cys Pro Pro Ser Glu Gly Asp Asp Tyr Ile Phe His Cys His	1475	1480	1485
10	Pro Pro Asp Gln Lys Ile Pro Lys Pro Lys Arg Leu Gln Glu Trp Tyr	1490	1495	1500
15	Lys Lys Met Leu Asp Lys Ala Phe Ala Glu Arg Ile Ile Asn Asp Tyr	1505	1510	1515
	Lys Asp Ile Phe Lys Gln Ala Asn Glu Asp Arg Leu Thr Ser Ala Lys	1525	1530	1535
20	Glu Leu Pro Tyr Phe Glu Gly Asp Phe Trp Pro Asn Val Leu Glu Glu	1540	1545	1550
25	Ser Ile Lys Glu Leu Glu Gln Glu Glu Glu Arg Lys Lys Glu Glu	1555	1560	1565
	Ser Thr Ala Ala Ser Glu Thr Pro Glu Gly Ser Gln Gly Asp Ser Lys	1570	1575	1580
30	Asn Ala Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys Thr Asn Lys Asn Lys Ser Ser	1585	1590	1595
35	Ile Ser Arg Ala Asn Lys Lys Lys Pro Ser Met Pro Asn Val Ser Asn	1605	1610	1615
	Asp Leu Ser Gln Lys Leu Tyr Ala Thr Met Glu Lys His Lys Glu Val	1620	1625	1630
40	Phe Phe Val Ile His Leu His Ala Gly Pro Val Ile Ser Thr Gln Pro	1635	1640	1645
45	Pro Ile Val Asp Pro Asp Pro Leu Leu Ser Cys Asp Leu Met Asp Gly	1650	1655	1660
	Arg Asp Ala Phe Leu Thr Leu Ala Arg Asp Lys His Trp Glu Phe Ser	1665	1670	1675
50	Ser Leu Arg Arg Ser Lys Trp Ser Thr Leu Cys Met Leu Val Glu Leu	1685	1690	1695
55	His Thr Gln Gly Gln Asp Arg Phe Val Tyr Thr Cys Asn Glu Cys Lys	1700	1705	1710

EP 1 114 862 A2

	His His Val Glu Thr Arg Trp His Cys Thr Val Cys Glu Asp Tyr Asp
	1715 1720 1725
5	
	Leu Cys Ile Asn Cys Tyr Asn Thr Lys Ser His Thr His Lys Met Val
	1730 1735 1740
10	
	Lys Trp Gly Leu Gly Leu Asp Asp Glu Gly Ser Ser Gln Gly Glu Pro
	1745 1750 1755 1760
	Gln Ser Lys Ser Pro Gln Glu Ser Arg Arg Leu Ser Ile Gln Arg Cys
	1765 1770 1775
15	
	Ile Gln Ser Leu Val His Ala Cys Gln Cys Arg Asn Ala Asn Cys Ser
	1780 1785 1790
20	
	Leu Pro Ser Cys Gln Lys Met Lys Arg Val Val Gln His Thr Lys Gly
	1795 1800 1805
	Cys Lys Arg Lys Thr Asn Gly Gly Cys Pro Val Cys Lys Gln Leu Ile
	1810 1815 1820
25	
	Ala Leu Cys Cys Tyr His Ala Lys His Cys Gln Glu Asn Lys Cys Pro
	1825 1830 1835 1840
30	
	Val Pro Phe Cys Leu Asn Ile Lys His Asn Val Arg Gln Gln Gln Ile
	1845 1850 1855
	Gln His Cys Leu Gln Gln Ala Gln Leu Met Arg Arg Arg Met Ala Thr
	1860 1865 1870
35	
	Met Asn Thr Arg Asn Val Pro Gln Gln Ser Leu Pro Ser Pro Thr Ser
	1875 1880 1885
40	
	Ala Pro Pro Gly Thr Pro Thr Gln Gln Pro Ser Thr Pro Gln Thr Pro
	1890 1895 1900
	Gln Pro Pro Ala Gln Pro Gln Pro Ser Pro Val Asn Met Ser Pro Ala
	1905 1910 1915 1920
45	
	Gly Phe Pro Asn Val Ala Arg Thr Gln Pro Pro Thr Ile Val Ser Ala
	1925 1930 1935
50	
	Gly Lys Pro Thr Asn Gln Val Pro Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gln Pro
	1940 1945 1950
	Pro Pro Ala Ala Val Glu Ala Ala Arg Gln Ile Glu Arg Glu Ala Gln
	1955 1960 1965
55	

EP 1 114 862 A2

	Gln Gln Gln His Leu Tyr Arg Ala Asn Ile Asn Asn Gly Met Pro Pro
	1970 1975 1980
5	
	Gly Arg Asp Gly Met Gly Thr Pro Gly Ser Gln Met Thr Pro Val Gly
	1985 1990 1995 2000
10	
	Leu Asn Val Pro Arg Pro Asn Gln Val Ser Gly Pro Val Met Ser Ser
	2005 2010 2015
15	
	Met Pro Pro Gly Gln Trp Gln Gln Ala Pro Ile Pro Gln Gln Gln Pro
	2020 2025 2030
	Met Pro Gly Met Pro Arg Pro Val Met Ser Met Gln Ala Gln Ala Ala
	2035 2040 2045
20	
	Val Ala Gly Pro Arg Met Pro Asn Val Gln Pro Asn Arg Ser Ile Ser
	2050 2055 2060
25	
	Pro Ser Ala Leu Gln Asp Leu Leu Arg Thr Leu Lys Ser Pro Ser Ser
	2065 2070 2075 2080
	Pro Gln Gln Gln Gln Gln Val Leu Asn Ile Leu Lys Ser Asn Pro Gln
	2085 2090 2095
30	
	Leu Met Ala Ala Phe Ile Lys Gln Arg Thr Ala Lys Tyr Val Ala Asn
	2100 2105 2110
35	
	Gln Pro Gly Met Gln Pro Gln Pro Gly Leu Gln Ser Gln Pro Gly Met
	2115 2120 2125
	Gln Pro Gln Pro Gly Met His Gln Gln Pro Ser Leu Gln Asn Leu Asn
	2130 2135 2140
40	
	Ala Met Gln Ala Gly Val Pro Arg Pro Gly Val Pro Pro Pro Gln Pro
	2145 2150 2155 2160
45	
	Ala Met Gly Gly Leu Asn Pro Gln Gly Gln Ala Leu Asn Ile Met Asn
	2165 2170 2175
	Pro Gly His Asn Pro Asn Met Thr Asn Met Asn Pro Gln Tyr Arg Glu
	2180 2185 2190
50	
	Met Val Arg Arg Gln Leu Leu Gln His Gln Gln Gln Gln Gln Gln
	2195 2200 2205
55	
	Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Asn Ser Ala Ser Leu Ala Gly Gly
	2210 2215 2220

EP 1 114 862 A2

5 Met Ala Gly His Ser Gln Phe Gln Gln Pro Gln Gly Pro Gly Gly Tyr
 2225 2230 2235 2240
 Ala Pro Ala Met Gln Gln Gln Arg Met Gln Gln His Leu Pro Ile Gln
 2245 2250 2255
 10 Gly Ser Ser Met Gly Gln Met Ala Ala Pro Met Gly Gln Leu Gly Gln
 2260 2265 2270
 Met Gly Gln Pro Gly Leu Gly Ala Asp Ser Thr Pro Asn Ile Gln Gln
 2275 2280 2285
 15 Ala Leu Gln Gln Arg Ile Leu Gln Gln Gln Gln Met Lys Gln Gln Ile
 2290 2295 2300
 20 Gly Ser Pro Gly Gln Pro Asn Pro Met Ser Pro Gln Gln His Met Leu
 2305 2310 2315 2320
 Ser Gly Gln Pro Gln Ala Ser His Leu Pro Gly Gln Gln Ile Ala Thr
 2325 2330 2335
 25 Ser Leu Ser Asn Gln Val Arg Ser Pro Ala Pro Val Gln Ser Pro Arg
 2340 2345 2350
 30 Pro Gln Ser Gln Pro Pro His Ser Ser Pro Ser Pro Arg Ile Gln Pro
 2355 2360 2365
 Gln Pro Ser Pro His His Val Ser Pro Gln Thr Gly Thr Pro His Pro
 2370 2375 2380
 35 Gly Leu Ala Val Thr Met Ala Ser Ser Met Asp Gln Gly His Leu Gly
 2385 2390 2395 2400
 40 Asn Pro Glu Gln Ser Ala Met Leu Pro Gln Leu Asn Thr Pro Asn Arg
 2405 2410 2415
 Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Ser Leu Val Gly Asp Thr Thr Gly Asp
 2420 2425 2430
 45 Thr Leu Glu Lys Phe Val Glu Gly Leu
 2435 2440
 50
 <210> 13
 <211> 2442
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

EP 1 114 862 A2

<400> 13
Met Ala Glu Asn Leu Leu Asp Gly Pro Pro Asn Pro Lys Arg Ala Lys
5 1 5 10 15
Leu Ser Ser Pro Gly Phe Ser Ala Asn Asp Ser Thr Asp Phe Gly Ser
 20 25 30
10 Leu Phe Asp Leu Glu Asn Asp Leu Pro Asp Glu Leu Ile Pro Asn Gly
 35 40 45
Gly Glu Leu Gly Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Val Pro Asp Ala Ala
15 50 55 60
Ser Lys His Lys Gln Leu Ser Glu Leu Leu Arg Gly Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
20 Ser Ile Asn Pro Gly Ile Gly Asn Val Ser Ala Ser Ser Pro Val Gln
 85 90 95
Gln Gly Leu Gly Gly Gln Ala Gln Gly Gln Pro Asn Ser Ala Asn Met
25 100 105 110
Ala Ser Leu Ser Ala Met Gly Lys Ser Pro Leu Ser Gln Gly Asp Ser
 115 120 125
30 Ser Ala Pro Ser Leu Pro Lys Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Pro Thr
 130 135 140
Pro Ala Ala Ser Gln Ala Leu Asn Pro Gln Ala Gln Lys Gln Val Gly
35 145 150 155 160
Leu Ala Thr Ser Ser Pro Ala Thr Ser Gln Thr Gly Pro Gly Ile Cys
 165 170 175
40 Met Asn Ala Asn Phe Asn Gln Thr His Pro Gly Leu Leu Asn Ser Asn
 180 185 190
Ser Gly His Ser Leu Ile Asn Gln Ala Ser Gln Gly Gln Ala Gln Val
45 195 200 205
Met Asn Gly Ser Leu Gly Ala Ala Gly Arg Gly Arg Gly Ala Gly Met
 210 215 220
50 Pro Tyr Pro Thr Pro Ala Met Gln Gly Ala Ser Ser Ser Val Leu Ala
225 230 235 240
Glu Thr Leu Thr Gln Val Ser Pro Gln Met Thr Gly His Ala Gly Leu
55 245 250 255

EP 1 114 862 A2

5	Asn Thr Ala Gln Ala Gly Gly Met Ala Lys Met Gly Ile Thr Gly Asn	260	265	270
	Thr Ser Pro Phe Gly Gln Pro Phe Ser Gln Ala Gly Gly Gln Pro Met	275	280	285
10	Gly Ala Thr Gly Val Asn Pro Gln Leu Ala Ser Lys Gln Ser Met Val	290	295	300
15	Asn Ser Leu Pro Thr Phe Pro Thr Asp Ile Lys Asn Thr Ser Val Thr	305	310	315
	Asn Val Pro Asn Met Ser Gln Met Gln Thr Ser Val Gly Ile Val Pro	325	330	335
20	Thr Gln Ala Ile Ala Thr Gly Pro Thr Ala Asp Pro Glu Lys Arg Lys	340	345	350
25	Leu Ile Gln Gln Gln Leu Val Leu Leu Leu His Ala His Lys Cys Gln	355	360	365
	Arg Arg Glu Gln Ala Asn Gly Glu Val Arg Ala Cys Ser Leu Pro His	370	375	380
30	Cys Arg Thr Met Lys Asn Val Leu Asn His Met Thr His Cys Gln Ala	385	390	395
	Gly Lys Ala Cys Gln Val Ala His Cys Ala Ser Ser Arg Gln Ile Ile	405	410	415
35	Ser His Trp Lys Asn Cys Thr Arg His Asp Cys Pro Val Cys Leu Pro	420	425	430
40	Leu Lys Asn Ala Ser Asp Lys Arg Asn Gln Gln Thr Ile Leu Gly Ser	435	440	445
45	Pro Ala Ser Gly Ile Gln Asn Thr Ile Gly Ser Val Gly Thr Gly Gln	450	455	460
	Gln Asn Ala Thr Ser Leu Ser Asn Pro Asn Pro Ile Asp Pro Ser Ser	465	470	475
50	Met Gln Arg Ala Tyr Ala Ala Leu Gly Leu Pro Tyr Met Asn Gln Pro	485	490	495
55	Gln Thr Gln Leu Gln Pro Gln Val Pro Gly Gln Gln Pro Ala Gln Pro	500	505	510

EP 1 114 862 A2

5	Gln Thr His Gln Gln Met Arg Thr Leu Asn Pro Leu Gly Asn Asn Pro	515	520	525
	Met Asn Ile Pro Ala Gly Gly Ile Thr Thr Asp Gln Gln Pro Pro Asn	530	535	540
10	Leu Ile Ser Glu Ser Ala Leu Pro Thr Ser Leu Gly Ala Thr Asn Pro	545	550	555
				560
15	Leu Met Asn Asp Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Gly Thr Leu Ser Thr	565	570	575
	Ile Pro Thr Ala Ala Pro Pro Ser Ser Thr Gly Val Arg Lys Gly Trp	580	585	590
20	His Glu His Val Thr Gln Asp Leu Arg Ser His Leu Val His Lys Leu	595	600	605
	Val Gln Ala Ile Phe Pro Thr Pro Asp Pro Ala Ala Leu Lys Asp Arg	610	615	620
25	Arg Met Glu Asn Leu Val Ala Tyr Ala Lys Lys Val Glu Gly Asp Met	625	630	635
				640
30	Tyr Glu Ser Ala Asn Ser Arg Asp Glu Tyr Tyr His Leu Leu Ala Glu	645	650	655
	Lys Ile Tyr Lys Ile Gln Lys Glu Leu Glu Glu Lys Arg Arg Ser Arg	660	665	670
35	Leu His Lys Gln Gly Ile Leu Gly Asn Gln Pro Ala Leu Pro Ala Pro	675	680	685
40	Gly Ala Gln Pro Pro Val Ile Pro Gln Ala Gln Pro Val Arg Pro Pro	690	695	700
45	Asn Gly Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Arg Met Gln Val Ser Gln Gly	705	710	715
				720
50	Met Asn Ser Phe Asn Pro Met Ser Leu Gly Asn Val Gln Leu Pro Gln	725	730	735
	Ala Pro Met Gly Pro Arg Ala Ala Ser Pro Met Asn His Ser Val Gln	740	745	750
55	Met Asn Ser Met Gly Ser Val Pro Gly Met Ala Ile Ser Pro Ser Arg	755	760	765

EP 1 114 862 A2

5	Met Pro Gln Pro Pro Asn Met Met Gly Ala His Thr Asn Asn Met Met	770	775	780
10	Ala Gln Ala Pro Ala Gln Ser Gln Phe Leu Pro Gln Asn Gln Phe Pro	785	790	800
15	Ser Ser Ser Gly Ala Met Ser Val Gly Met Gly Gln Pro Pro Ala Gln	805	810	815
20	Thr Gly Val Ser Gln Gly Gln Val Pro Gly Ala Ala Leu Pro Asn Pro	820	825	830
25	Leu Asn Met Leu Gly Pro Gln Ala Ser Gln Leu Pro Cys Pro Pro Val	835	840	845
30	Thr Gln Ser Pro Leu His Pro Thr Pro Pro Ala Ser Thr Ala Ala	850	855	860
35	Gly Met Pro Ser Leu Gln His Thr Thr Pro Pro Gly Met Thr Pro Pro	865	870	875
40	Gln Pro Ala Ala Pro Thr Gln Pro Ser Thr Pro Val Ser Ser Ser Gly	885	890	895
45	Gln Thr Pro Thr Pro Thr Pro Gly Ser Val Pro Ser Ala Thr Gln Thr	900	905	910
50	Gln Ser Thr Pro Thr Val Gln Ala Ala Ala Gln Ala Gln Val Thr Pro	915	920	925
55	Gln Pro Gln Thr Pro Val Gln Pro Pro Ser Val Ala Thr Pro Gln Ser	930	935	940
60	Ser Gln Gln Gln Pro Thr Pro Val His Ala Gln Pro Pro Gly Thr Pro	945	950	955
65	Leu Ser Gln Ala Ala Ala Ser Ile Asp Asn Arg Val Pro Thr Pro Ser	965	970	975
70	Ser Val Ala Ser Ala Glu Thr Asn Ser Gln Gln Pro Gly Pro Asp Val	980	985	990
75	Pro Val Leu Glu Met Lys Thr Glu Thr Gln Ala Glu Asp Thr Glu Pro	995	1000	1005
80	Asp Pro Gly Glu Ser Lys Gly Glu Pro Arg Ser Glu Met Met Glu Glu	1010	1015	1020

EP 1 114 862 A2

5	Asp Leu Gln Gly Ala Ser Gln Val Lys Glu Glu Thr Asp Ile Ala Glu	1025	1030	1035	1040
	Gln Lys Ser Glu Pro Met Glu Val Asp Glu Lys Lys Pro Glu Val Lys	1045	1050	1055	
10	Val Glu Val Lys Glu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Asn Gly Thr Ala Ser	1060	1065	1070	
	Gln Ser Thr Ser Pro Ser Gln Pro Arg Lys Lys Ile Phe Lys Pro Glu	1075	1080	1085	
15	Glu Leu Arg Gln Ala Leu Met Pro Thr Leu Glu Ala Leu Tyr Arg Gln	1090	1095	1100	
20	Asp Pro Glu Ser Leu Pro Phe Arg Gln Pro Val Asp Pro Gln Leu Leu	1105	1110	1115	1120
	Gly Ile Pro Asp Tyr Phe Asp Ile Val Lys Asn Pro Met Asp Leu Ser	1125	1130	1135	
25	Thr Ile Lys Arg Lys Leu Asp Thr Gly Gln Tyr Gln Glu Pro Trp Gln	1140	1145	1150	
30	Tyr Val Asp Asp Val Trp Leu Met Phe Asn Asn Ala Trp Leu Tyr Asn	1155	1160	1165	
	Arg Lys Thr Ser Arg Val Tyr Lys Phe Cys Ser Lys Leu Ala Glu Val	1170	1175	1180	
35	Phe Glu Gln Glu Ile Asp Pro Val Met Gln Ser Leu Gly Tyr Cys Cys	1185	1190	1195	1200
40	Gly Arg Lys Tyr Glu Phe Ser Pro Gln Thr Leu Cys Cys Tyr Gly Lys	1205	1210	1215	
	Gln Leu Cys Thr Ile Pro Arg Asp Ala Ala Tyr Tyr Ser Tyr Gln Asn	1220	1225	1230	
45	Arg Tyr His Phe Cys Glu Lys Cys Phe Thr Glu Ile Gln Gly Glu Asn	1235	1240	1245	
50	Val Thr Leu Gly Asp Asp Pro Ser Gln Pro Gln Thr Thr Ile Ser Lys	1250	1255	1260	
	Asp Gln Phe Glu Lys Lys Lys Asn Asp Thr Leu Asp Pro Glu Pro Phe	1265	1270	1275	1280

EP 1 114 862 A2

5	Val Asp Cys Lys Glu Cys Gly Arg Lys Met His Gln Ile Cys Val Leu	1285	1290	1295
	His Tyr Asp Ile Ile Trp Pro Ser Gly Phe Val Cys Asp Asn Cys Leu	1300	1305	1310
10	Lys Lys Thr Gly Arg Pro Arg Lys Glu Asn Lys Phe Ser Ala Lys Arg	1315	1320	1325
	Leu Gln Thr Thr Arg Leu Gly Asn His Leu Glu Asp Arg Val Asn Lys	1330	1335	1340
	Phe Leu Arg Arg Gln Asn His Pro Glu Ala Gly Glu Val Phe Val Arg	1345	1350	1355
20	Val Val Ala Ser Ser Asp Lys Thr Val Glu Val Lys Pro Gly Met Lys	1365	1370	1375
	Ser Arg Phe Val Asp Ser Gly Glu Met Ser Glu Ser Phe Pro Tyr Arg	1380	1385	1390
	Thr Lys Ala Leu Phe Ala Phe Glu Glu Ile Asp Gly Val Asp Val Cys	1395	1400	1405
30	Phe Phe Gly Met His Val Gln Glu Tyr Gly Ser Asp Cys Pro Pro Pro	1410	1415	1420
	Asn Thr Arg Arg Val Tyr Ile Ser Tyr Leu Asp Ser Ile His Phe Phe	1425	1430	1435
35	Arg Pro Arg Cys Leu Arg Thr Ala Val Tyr His Glu Ile Leu Ile Gly	1445	1450	1455
40	Tyr Leu Glu Tyr Val Lys Lys Leu Gly Tyr Val Thr Gly His Ile Trp	1460	1465	1470
	Ala Cys Pro Pro Ser Glu Gly Asp Asp Tyr Ile Phe His Cys His Pro	1475	1480	1485
45	Pro Asp Gln Lys Ile Pro Lys Pro Lys Arg Leu Gln Glu Trp Tyr Lys	1490	1495	1500
50	Lys Met Leu Asp Lys Ala Phe Ala Glu Arg Ile Ile His Asp Tyr Lys	1505	1510	1515
	Asp Ile Phe Lys Gln Ala Thr Glu Asp Arg Leu Thr Ser Ala Lys Glu	1525	1530	1535
55				

EP 1 114 862 A2

5	Leu Pro Tyr Phe Glu Gly Asp Phe Trp Pro Asn Val Leu Glu Glu Ser	1540	1545	1550
	Ile Lys Glu Leu Glu Gln Glu Glu Glu Arg Lys Lys Glu Glu Ser	1555	1560	1565
10	Thr Ala Ala Ser Glu Thr Thr Glu Gly Ser Gln Gly Asp Ser Lys Asn	1570	1575	1580
	Ala Lys Lys Lys Asn Asn Lys Lys Thr Asn Lys Asn Lys Ser Ser Ile	1585	1590	1595
15	Ser Arg Ala Asn Lys Lys Lys Pro Ser Met Pro Asn Val Ser Asn Asp	1605	1610	1615
20	Leu Ser Gln Lys Leu Tyr Ala Thr Met Glu Lys His Lys Glu Val Phe	1620	1625	1630
	Phe Val Ile His Leu His Ala Gly Pro Val Ile Asn Thr Leu Pro Pro	1635	1640	1645
25	Ile Val Asp Pro Asp Pro Leu Leu Ser Cys Asp Leu Met Asp Gly Arg	1650	1655	1660
30	Asp Ala Phe Leu Thr Leu Ala Arg Asp Lys His Trp Glu Phe Ser Ser	1665	1670	1675
	Leu Arg Arg Ser Lys Trp Ser Thr Leu Cys Met Leu Val Glu Leu His	1685	1690	1695
35	Thr Gln Gly Gln Asp Arg Phe Val Tyr Thr Cys Asn Glu Cys Lys His	1700	1705	1710
40	His Val Glu Thr Arg Trp His Cys Thr Val Cys Glu Asp Tyr Asp Leu	1715	1720	1725
	Cys Ile Asn Cys Tyr Asn Thr Lys Ser His Ala His Lys Met Val Lys	1730	1735	1740
45	Trp Gly Leu Gly Leu Asp Asp Glu Gly Ser Ser Gln Gly Glu Pro Gln	1745	1750	1755
50	Ser Lys Ser Pro Gln Glu Ser Arg Arg Val Ser Ile Gln Arg Cys Ile	1765	1770	1775
	Gln Ser Leu Val His Ala Cys Gln Cys Arg Asn Ala Asn Cys Ser Leu	1780	1785	1790

EP 1 114 862 A2

5	Pro Ser Cys Gln Lys Met Lys Arg Val Val Gln His Thr Lys Gly Cys	1795	1800	1805
	Lys Arg Lys Thr Asn Gly Gly Cys Pro Val Cys Lys Gln Leu Ile Ala	1810	1815	1820
10	Leu Cys Cys Tyr His Ala Lys His Cys Gln Glu Asn Lys Cys Pro Val	1825	1830	1835 1840
15	Pro Phe Cys Leu Asn Ile Lys His Lys Leu Arg Gln Gln Gln Ile Gln	1845	1850	1855
	His Arg Leu Gln Gln Ala Gln Leu Met Arg Arg Arg Met Ala Thr Met	1860	1865	1870
20	Asn Thr Arg Asn Val Pro Gln Gln Ser Leu Pro Ser Pro Thr Ser Ala	1875	1880	1885
25	Pro Pro Gly Thr Pro Thr Gln Gln Pro Ser Thr Pro Gln Thr Pro Gln	1890	1895	1900
	Pro Pro Ala Gln Pro Gln Pro Ser Pro Val Ser Met Ser Pro Ala Gly	1905	1910	1915 1920
30	Phe Pro Ser Val Ala Arg Thr Gln Pro Pro Thr Thr Val Ser Thr Gly	1925	1930	1935
35	Lys Pro Thr Ser Gln Val Pro Ala Pro Pro Pro Pro Ala Gln Pro Pro	1940	1945	1950
	Pro Ala Ala Val Glu Ala Ala Arg Gln Ile Glu Arg Glu Ala Gln Gln	1955	1960	1965
40	Gln Gln His Leu Tyr Arg Val Asn Ile Asn Asn Ser Met Pro Pro Gly	1970	1975	1980
45	Arg Thr Gly Met Gly Thr Pro Gly Ser Gln Met Ala Pro Val Ser Leu	1985	1990	1995 2000
	Asn Val Pro Arg Pro Asn Gln Val Ser Gly Pro Val Met Pro Ser Met	2005	2010	2015
50	Pro Pro Gly Gln Trp Gln Gln Ala Pro Leu Pro Gln Gln Gln Pro Met	2020	2025	2030
55	Pro Gly Leu Pro Arg Pro Val Ile Ser Met Gln Ala Gln Ala Ala Val	2035	2040	2045

EP 1 114 862 A2

5	Ala Gly Pro Arg Met Pro Ser Val Gln Pro Pro Arg Ser Ile Ser Pro	2050	2055	2060
	Ser Ala Leu Gln Asp Leu Leu Arg Thr Leu Lys Ser Pro Ser Ser Pro	2065	2070	2075 2080
10	Gln Gln Gln Gln Gln Val Leu Asn Ile Leu Lys Ser Asn Pro Gln Leu	2085	2090	2095
15	Met Ala Ala Phe Ile Lys Gln Arg Thr Ala Lys Tyr Val Ala Asn Gln	2100	2105	2110
	Pro Gly Met Gln Pro Gln Pro Gly Leu Gln Ser Gln Pro Gly Met Gln	2115	2120	2125
20	Pro Gln Pro Gly Met His Gln Gln Pro Ser Leu Gln Asn Leu Asn Ala	2130	2135	2140
25	Met Gln Ala Gly Val Pro Arg Pro Gly Val Pro Pro Gln Gln Gln Ala	2145	2150	2155 2160
	Met Gly Gly Leu Asn Pro Gln Gly Gln Ala Leu Asn Ile Met Asn Pro	2165	2170	2175
30	Gly His Asn Pro Asn Met Ala Ser Met Asn Pro Gln Tyr Arg Glu Met	2180	2185	2190
35	Leu Arg Arg Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln	2195	2200	2205
	Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Ser Ala Gly Met Ala Gly Gly	2210	2215	2220
40	Met Ala Gly His Gly Gln Phe Gln Gln Pro Gln Gly Pro Gly Gly Tyr	2225	2230	2235 2240
45	Pro Pro Ala Met Gln Gln Gln Gln Arg Met Gln Gln His Leu Pro Leu	2245	2250	2255
	Gln Gly Ser Ser Met Gly Gln Met Ala Ala Gln Met Gly Gln Leu Gly	2260	2265	2270
50	Gln Met Gly Gln Pro Gly Leu Gly Ala Asp Ser Thr Pro Asn Ile Gln	2275	2280	2285
55	Gln Ala Leu Gln Gln Arg Ile Leu Gln Gln Gln Gln Met Lys Gln Gln	2290	2295	2300

EP 1 114 862 A2

5 Ile Gly Ser Pro Gly Gln Pro Asn Pro Met Ser Pro Gln Gln His Met
 2305 2310 2315 2320
 Leu Ser Gly Gln Pro Gln Ala Ser His Leu Pro Gly Gln Gln Ile Ala
 2325 2330 2335
 10 Thr Ser Leu Ser Asn Gln Val Arg Ser Pro Ala Pro Val Gln Ser Pro
 2340 2345 2350
 15 Arg Pro Gln Ser Gln Pro Pro His Ser Ser Pro Ser Pro Arg Ile Gln
 2355 2360 2365
 Pro Gln Pro Ser Pro His His Val Ser Pro Gln Thr Gly Ser Pro His
 2370 2375 2380
 20 Pro Gly Leu Ala Val Thr Met Ala Ser Ser Ile Asp Gln Gly His Leu
 2385 2390 2395 2400
 25 Gly Asn Pro Glu Gln Ser Ala Met Leu Pro Gln Leu Asn Thr Pro Ser
 2405 2410 2415
 Arg Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Ser Leu Val Gly Asp Thr Thr Gly
 2420 2425 2430
 30 Asp Thr Leu Glu Lys Phe Val Glu Gly Leu
 2435 2440
 35 <210> 14
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 40 <300>
 <301> Metzger, R.
 <302> Expression of the mouse and rat proto-oncogene in the
 brain and peripheral tissues
 45 <303> FEBS Lett.
 <304> 1995
 <305> 3570
 <306> 27-32
 50 <313> 1 - 324
 <400> 14
 Met Asp Gln Ser Asn Met Thr Ser Leu Ala Glu Glu Lys Ala Met Asn
 55 1 5 10 15

EP 1 114 862 A2

	Thr Ser Ser Arg Asn Ala Ser Leu Gly Ser Ser His Pro Pro Ile Pro	
	20 25 30	
5		
	Ile Val His Trp Val Ile Met Ser Ile Ser Pro Leu Gly Phe Val Glu	
	35 40 45	
10		
	Asn Gly Ile Leu Leu Trp Phe Leu Cys Phe Arg Met Arg Arg Asn Pro	
	50 55 60	
15		
	Phe Thr Val Tyr Ile Thr His Leu Ser Met Ala Asp Ile Ser Leu Leu	
	65 70 75 80	
	Phe Cys Ile Phe Ile Leu Ser Thr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Glu Leu	
	85 90 95	
20		
	Ser Ser Gly His His Tyr Thr Ile Val Thr Leu Ser Val Thr Phe Leu	
	100 105 110	
25		
	Phe Gly Tyr Asn Thr Gly Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Ser Val Glu	
	115 120 125	
	Arg Cys Leu Ser Val Leu Tyr Pro Ile Trp Tyr Thr Ser His Arg Pro	
	130 135 140	
30		
	Lys His Gln Ser Ala Phe Val Cys Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys	
	145 150 155 160	
35		
	Leu Val Thr Thr Met Glu Tyr Val Met Cys Ile Asp Ser Gly Glu Glu	
	165 170 175	
	Ser His Ser Arg Ser Asp Cys Arg Ala Val Ile Ile Phe Ile Ala Ile	
	180 185 190	
40		
	Leu Ser Phe Leu Val Phe Thr Pro Leu Met Leu Val Ser Ser Ser Ile	
	195 200 205	
45		
	Leu Val Val Lys Ile Arg Lys Asn Thr Trp Ala Ser His Ser Ser Lys	
	210 215 220	
	Leu Tyr Ile Val Ile Met Val Thr Ile Ile Ile Phe Leu Ile Phe Ala	
	225 230 235 240	
50		
	Met Pro Met Arg Val Leu Tyr Leu Leu Tyr Tyr Glu Tyr Trp Ser Ala	
	245 250 255	
55		
	Phe Gly Asn Leu His Asn Ile Ser Leu Leu Phe Ser Thr Ile Asn Ser	
	260 265 270	

EP 1 114 862 A2

Ser Ala Asn Pro Phe Ile Tyr Phe Phe Val Gly Ser Ser Lys Lys Lys
 275 280 285
 5
 Arg Phe Arg Glu Ser Leu Lys Val Val Leu Thr Arg Ala Phe Lys Asp
 290 295 300
 10
 Glu Met Gln Pro Arg Arg Gln Glu Gly Asn Gly Asn Thr Val Ser Ile
 305 310 315 320
 Glu Thr Val Val
 15
 <210> 15
 <211> 378
 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 25
 Met Val Trp Gly Lys Ile Cys Trp Phe Ser Gln Arg Ala Gly Trp Thr
 1 5 10 15
 Val Phe Ala Glu Ser Gln Ile Ser Leu Ser Cys Ser Leu Cys Leu His
 20 25 30
 30
 Ser Gly Asp Gln Glu Ala Gln Asn Pro Asn Leu Val Ser Gln Leu Cys
 35 40 45
 35
 Gly Val Phe Leu Gln Asn Glu Thr Asn Glu Thr Ile His Met Gln Met
 50 55 60
 Ser Met Ala Val Gly Gln Gln Ala Leu Pro Leu Asn Ile Ile Ala Pro
 65 70 75 80
 40
 Lys Ala Val Leu Val Ser Leu Cys Gly Val Leu Leu Asn Gly Thr Val
 85 90 95
 45
 Phe Trp Leu Leu Cys Cys Gly Ala Thr Asn Pro Tyr Met Val Tyr Ile
 100 105 110
 Leu His Leu Val Ala Ala Asp Val Ile Tyr Leu Cys Cys Ser Ala Val
 115 120 125
 50
 Gly Phe Leu Gln Val Thr Leu Leu Thr Tyr His Gly Val Val Phe Phe
 130 135 140
 55
 Ile Pro Asp Phe Leu Ala Ile Leu Ser Pro Phe Ser Phe Glu Val Cys
 145 150 155 160

EP 1 114 862 A2

5	Leu Cys Leu Leu Val Ala Ile Ser Thr Glu Arg Cys Val Cys Val Leu	165	170	175
	Phe Pro Ile Trp Tyr Arg Cys His Arg Pro Lys Tyr Thr Ser Asn Val	180	185	190
10	Val Cys Thr Leu Ile Trp Gly Leu Pro Phe Cys Ile Asn Ile Val Lys	195	200	205
	Ser Leu Phe Leu Thr Tyr Trp Lys His Val Lys Ala Cys Val Ile Phe	210	215	220
	Leu Lys Leu Ser Gly Leu Phe His Ala Ile Leu Ser Leu Val Met Cys	225	230	235
20	Val Ser Ser Leu Thr Leu Leu Ile Arg Phe Leu Cys Cys Ser Gln Gln	245	250	255
	Gln Lys Ala Thr Arg Val Tyr Ala Val Val Gln Ile Ser Ala Pro Met	260	265	270
	Phe Leu Leu Trp Ala Leu Pro Leu Ser Val Ala Pro Leu Ile Thr Asp	275	280	285
30	Phe Lys Met Phe Val Thr Thr Ser Tyr Leu Ile Ser Leu Phe Leu Ile	290	295	300
	Ile Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Phe Phe Val Gly Ser Leu	305	310	315
35	Arg Lys Lys Arg Leu Lys Glu Ser Leu Arg Val Ile Leu Gln Arg Ala	325	330	335
40	Leu Ala Asp Lys Pro Glu Val Gly Arg Asn Lys Lys Ala Ala Gly Ile	340	345	350
	Asp Pro Met Glu Gln Pro His Ser Thr Gln His Val Glu Asn Leu Leu	355	360	365
45	Pro Arg Glu His Arg Val Asp Val Glu Thr	370	375	
50				
	<210> 16			
	<211> 732			
55	<212> PRT			
	<213> Homo sapiens			

EP 1 114 862 A2

<400> 16

5	Met	Glu	Arg	Gln	Val	Leu	Leu	Ser	Glu	Pro	Glu	Glu	Ala	Ala	Ala	Leu
	1				5					10					15	
	Tyr	Arg	Gly	Leu	Ser	Arg	Gln	Pro	Ala	Leu	Ser	Ala	Ala	Cys	Leu	Gly
10				20					25					30		
	Pro	Glu	Val	Thr	Thr	Gln	Tyr	Gly	Gly	Gln	Tyr	Arg	Thr	Val	His	Thr
			35					40					45			
15	Glu	Trp	Thr	Gln	Arg	Asp	Leu	Glu	Arg	Met	Glu	Asn	Ile	Arg	Phe	Cys
		50					55					60				
	Arg	Gln	Tyr	Leu	Val	Phe	His	Asp	Gly	Asp	Ser	Val	Val	Phe	Ala	Gly
20		65				70					75					80
	Pro	Ala	Gly	Asn	Ser	Val	Glu	Thr	Arg	Gly	Glu	Leu	Leu	Ser	Arg	Glu
				85						90					95	
25	Ser	Pro	Ser	Gly	Ser	Met	Lys	Ala	Val	Leu	Arg	Lys	Ala	Gly	Gly	Thr
				100						105				110		
	Gly	Pro	Gly	Glu	Glu	Lys	Gln	Phe	Leu	Glu	Val	Trp	Glu	Lys	Asn	Arg
30			115					120					125			
	Lys	Leu	Lys	Ser	Phe	Asn	Leu	Ser	Val	Leu	Glu	Lys	His	Gly	Pro	Val
		130					135					140				
35	Tyr	Glu	Asp	Asp	Cys	Phe	Gly	Cys	Leu	Ser	Trp	Ser	His	Ser	Glu	Thr
	145					150					155				160	
	His	Leu	Leu	Tyr	Val	Ala	Glu	Arg	Lys	Arg	Pro	Lys	Ala	Glu	Ser	Phe
40				165						170					175	
	Phe	Gln	Thr	Lys	Ala	Leu	Asp	Val	Ser	Ala	Ser	Asp	Asp	Glu	Ile	Ala
				180					185					190		
45	Arg	Leu	Lys	Lys	Pro	Asp	Gln	Pro	Ile	Lys	Gly	Asp	Gln	Phe	Val	Phe
			195					200					205			
50	Tyr	Glu	Asp	Trp	Gly	Glu	Asn	Met	Val	Ser	Lys	Ser	Ile	Pro	Val	Leu
		210					215					220				
	Cys	Val	Leu	Asp	Val	Glu	Ser	Gly	Asn	Ile	Ser	Val	Leu	Glu	Gly	Val
	225					230					235				240	
55	Pro	Glu	Asn	Val	Ser	Pro	Gly	Gln	Ala	Phe	Trp	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala

EP 1 114 862 A2

	245	250	255
5	Gly Val Val Phe Val Gly Trp Trp His Glu Pro Phe Arg Leu Gly Ile		
	260	265	270
10	Arg Phe Cys Thr Asn Arg Arg Ser Ala Leu Tyr Tyr Val Asp Leu Ile		
	275	280	285
	Gly Gly Lys Cys Glu Leu Leu Ser Asp Asp Ser Leu Ala Val Ser Ser		
	290	295	300
15	Pro Arg Leu Ser Pro Asp Gln Cys Arg Ile Val Tyr Leu Gln Tyr Pro		
	305	310	315
	Ser Leu Ile Pro His His Gln Cys Ser Gln Leu Cys Leu Tyr Asp Trp		
20		325	330
	Tyr Thr Lys Val Thr Ser Val Val Val Asp Val Val Pro Arg Gln Leu		
	340	345	350
25	Gly Glu Asn Phe Ser Gly Ile Tyr Cys Ser Leu Leu Pro Leu Gly Cys		
	355	360	365
30	Trp Ser Ala Asp Ser Gln Arg Val Val Phe Asp Ser Ala Gln Arg Ser		
	370	375	380
	Arg Gln Asp Leu Phe Ala Val Asp Thr Gln Val Gly Thr Val Thr Ser		
	385	390	395
35	Leu Thr Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp Lys Leu Leu Thr Ile Asp		
	405	410	415
40	Gln Asp Leu Met Val Ala Gln Phe Ser Thr Pro Ser Leu Pro Pro Thr		
	420	425	430
	Leu Lys Val Gly Phe Leu Pro Ser Ala Gly Lys Glu Gln Ser Val Leu		
	435	440	445
45	Trp Val Ser Leu Glu Glu Ala Glu Pro Ile Pro Asp Ile His Trp Gly		
	450	455	460
50	Ile Arg Val Leu Gln Pro Pro Pro Glu Gln Glu Asn Val Gln Tyr Ala		
	465	470	475
	Gly Leu Asp Phe Glu Ala Ile Leu Leu Gln Pro Gly Ser Pro Pro Asp		
	485	490	495
55	Lys Thr Gln Val Pro Met Val Val Met Pro His Gly Gly Pro His Ser		

EP 1 114 862 A2

	500	505	510
5	Ser Phe Val Thr Ala Trp Met Leu Phe Pro Ala Met Leu Cys Lys Met		
	515	520	525
10	Gly Phe Ala Val Leu Leu Val Asn Tyr Arg Gly Ser Thr Gly Phe Gly		
	530	535	540
	Gln Asp Ser Ile Leu Ser Leu Pro Gly Asn Val Gly His Gln Asp Val		
	545	550	555 560
15	Lys Asp Val Gln Phe Ala Val Glu Gln Val Leu Gln Glu Glu His Phe		
	565	570	575
20	Asp Ala Ser His Val Ala Leu Met Gly Gly Ser His Gly Gly Phe Ile		
	580	585	590
	Ser Cys His Leu Ile Gly Gln Tyr Pro Glu Thr Tyr Arg Ala Cys Val		
	595	600	605
25	Ala Arg Asn Pro Val Ile Asn Ile Ala Ser Met Leu Gly Ser Thr Asp		
	610	615	620
30	Ile Pro Asp Trp Cys Val Val Glu Ala Gly Phe Pro Phe Ser Ser Asp		
	625	630	635 640
	Cys Leu Pro Asp Leu Ser Val Trp Ala Glu Met Leu Asp Lys Ser Pro		
	645	650	655
35	Ile Arg Tyr Ile Pro Gln Val Lys Thr Pro Leu Leu Leu Met Leu Gly		
	660	665	670
40	Gln Glu Asp Arg Arg Val Pro Phe Lys Gln Gly Met Glu Tyr Tyr Arg		
	675	680	685
	Ala Leu Lys Thr Arg Asn Val Pro Val Arg Leu Leu Leu Tyr Pro Lys		
	690	695	700
45	Ser Thr His Ala Leu Ser Glu Val Glu Val Glu Ser Asp Ser Phe Met		
	705	710	715 720
50	Asn Ala Val Leu Trp Leu Arg Thr His Leu Gly Ser		
	725	730	
55	<210> 17		
	<211> 400		
	<212> PRT		

EP 1 114 862 A2

<213> Homo sapiens

5 <300>
 <301> Duprez, ER.
 <302> Direct Submissin
 <303> Inserm U-301
 10 <304> 1996
 <309> 1996-11-26

<400> 17
 Met Thr Thr Lys Asn Leu Glu Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Ser Pro
 15 1 5 10 15

Ile Arg Gly Ala Gly Asp Gly Met Glu Thr Glu Glu Pro Pro Lys Ser
 20 20 25 30

Val Glu Val Thr Ser Gly Val Gln Ser Arg Lys His His Ser Leu Gln
 35 40 45

Ser Pro Trp Lys Lys Ala Val Pro Ser Glu Ser Pro Gly Val Leu Gln
 25 50 55 60

Leu Gly Lys Met Leu Thr Glu Lys Ala Met Glu Val Lys Ala Val Arg
 65 70 75 80

Ile Leu Val Pro Lys Ala Ala Ile Thr His Asp Ile Pro Asn Lys Asn
 85 90 95

Thr Lys Val Lys Ser Leu Gly His His Lys Gly Glu Phe Leu Gly Gln
 35 100 105 110

Ser Glu Gly Val Ile Glu Pro Asn Lys Glu Leu Ser Glu Val Lys Asn
 115 120 125

Val Leu Glu Lys Leu Lys Asn Ser Glu Arg Arg Leu Leu Gln Asp Lys
 130 135 140

Glu Gly Leu Ser Asn Gln Leu Arg Val Gln Thr Glu Val Asn Arg Glu
 45 145 150 155 160

Leu Lys Lys Leu Leu Val Ala Ser Val Gly Asp Asp Leu Gln Tyr His
 165 170 175

Phe Glu Arg Leu Ala Arg Glu Lys Asn Gln Leu Ile Leu Glu Asn Glu
 180 185 190

Ala Leu Gly Arg Asn Thr Ala Gln Leu Ser Glu Gln Leu Glu Arg Met
 55 195 200 205

EP 1 114 862 A2

5 Ser Ile Gln Cys Asp Val Trp Arg Ser Lys Phe Leu Ala Ser Arg Val
 210 215 220
 Met Ala Asp Glu Leu Thr Asn Ser Arg Ala Ala Leu Gln Arg Gln Asn
 225 230 235 240
 10 Arg Asp Ala His Gly Ala Ile Gln Asp Leu Leu Ser Glu Arg Glu Gln
 245 250 255
 Phe Arg Gln Glu Met Ile Ala Thr Gln Lys Leu Leu Glu Glu Leu Leu
 15 260 265 270
 Val Ser Leu Gln Trp Gly Arg Glu Gln Thr Tyr Ser Pro Ser Val Gln
 275 280 285
 20 Pro His Ser Thr Ala Glu Leu Ala Leu Thr Asn His Lys Leu Ala Lys
 290 295 300
 Ala Val Asn Ser His Leu Leu Gly Asn Val Gly Ile Asn Asn Gln Lys
 25 305 310 315 320
 Lys Ile Pro Ser Thr Val Glu Phe Cys Ser Thr Pro Ala Glu Lys Met
 325 330 335
 30 Ala Glu Thr Val Leu Arg Ile Leu Asp Pro Val Thr Cys Lys Glu Ser
 340 345 350
 Ser Pro Asp Asn Pro Phe Phe Glu Ser Ser Pro Thr Thr Leu Leu Ala
 35 355 360 365
 Thr Lys Lys Asn Ile Gly Arg Phe His Pro Tyr Thr Arg Tyr Glu Asn
 370 375 380
 40 Ile Thr Phe Asn Cys Cys Asn His Cys Arg Gly Glu Leu Ile Ala Leu
 385 390 395 400
 45
 50 <210> 18
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 55 <300>
 <301> Zou, Y.

EP 1 114 862 A2

<302> CARP, a cardiac ankyrin repea protein, is downstream in
 the Nkx2-5 homeobox gene pathway
 5 <303> Development
 <304> 1996
 <305> 124
 <306> 793-804
 10 <313> 1 - 319

 <400> 18
 Met Met Val Leu Arg Val Glu Glu Leu Val Thr Gly Lys Lys Asn Ser
 1 5 10 15
 15 Asn Gly Ala Ala Gly Glu Phe Leu Pro Gly Glu Phe Arg Asn Gly Glu
 20 20 25 30
 Tyr Glu Ala Ala Val Ala Leu Glu Lys Gln Glu Asp Leu Lys Thr Leu
 20 35 40 45
 Pro Ala Asn Ser Val Lys Gln Gly Glu Glu Gln Arg Lys Ser Glu Lys
 25 50 55 60
 Leu Arg Glu Ala Glu Leu Lys Lys Lys Lys Leu Glu Gln Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 30 Leu Glu Asn Leu Glu Asp Leu Glu Ile Ile Val Gln Leu Lys Lys Arg
 85 90 95
 Lys Lys Tyr Lys Lys Thr Lys Val Pro Val Val Lys Glu Pro Glu Pro
 35 100 105 110
 Glu Ile Met Thr Glu Pro Val Asp Val Pro Arg Phe Leu Lys Ala Ala
 115 120 125
 40 Leu Glu Asn Lys Leu Pro Val Val Glu Lys Leu Val Ser Asp Lys Asn
 130 135 140
 Ser Pro Asp Val Cys Asp Glu Tyr Lys Arg Thr Ala Leu His Arg Ala
 45 145 150 155 160
 Cys Leu Glu Gly His Leu Ala Ile Val Glu Lys Leu Met Glu Ala Gly
 165 170 175
 50 Ala Gln Ile Glu Phe Arg Asp Met Leu Glu Ser Thr Ala Ile His Trp
 180 185 190
 Ala Cys Arg Gly Gly Asn Ala Asp Val Leu Lys Leu Leu Leu Asn Lys
 55 195 200 205

EP 1 114 862 A2

Gly Ala Lys Ile Ser Ala Arg Asp Lys Leu Leu Ser Thr Ala Leu His
 210 215 220
 5
 Val Ala Val Arg Thr Gly His Tyr Glu Cys Ala Glu His Leu Ile Ala
 225 230 235 240
 10
 Cys Glu Ala Asp Leu Asn Ala Lys Asp Arg Glu Gly Asp Thr Pro Leu
 245 250 255
 His Asp Ala Val Arg Leu Asn Arg Tyr Lys Met Ile Arg Leu Leu Met
 260 265 270
 15
 Thr Phe Gly Ala Asp Leu Lys Val Lys Asn Cys Ala Gly Lys Thr Pro
 275 280 285
 20
 Met Asp Leu Val Leu His Trp Gln Ser Gly Thr Lys Ala Ile Phe Asp
 290 295 300
 Ser Pro Lys Glu Asn Ala Tyr Lys Asn Ser Arg Ile Ala Thr Phe
 305 310 315
 25
 <210> 19
 <211> 319
 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 35
 Met Met Val Leu Lys Val Glu Glu Leu Val Thr Gly Lys Lys Asn Gly
 1 5 10 15
 Asn Gly Glu Ala Gly Glu Phe Leu Pro Glu Asp Phe Arg Asp Gly Glu
 20 25 30
 40
 Tyr Glu Ala Ala Val Thr Leu Glu Lys Gln Glu Asp Leu Lys Thr Leu
 35 40 45
 45
 Leu Ala His Pro Val Thr Leu Gly Glu Gln Gln Trp Lys Ser Glu Lys
 50 55 60
 Gln Arg Glu Ala Glu Leu Pro Lys Lys Lys Leu Glu Gln Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 50
 Leu Glu Asn Leu Glu Asp Leu Glu Ile Ile Ile Gln Leu Lys Lys Arg
 85 90 95
 55
 Lys Lys Tyr Arg Lys Thr Lys Val Pro Val Val Lys Glu Pro Glu Pro
 100 105 110

EP 1 114 862 A2

5 Glu Ile Ile Thr Glu Pro Val Asp Val Pro Thr Phe Leu Lys Ala Ala
 115 120 125

 Leu Glu Asn Lys Leu Pro Val Val Glu Lys Phe Leu Ser Asp Lys Asn
 130 135 140

10 Asn Pro Asp Val Cys Asp Glu Tyr Lys Arg Thr Ala Leu His Arg Ala
 145 150 155 160

 Cys Leu Glu Gly His Leu Ala Ile Val Glu Lys Leu Met Glu Ala Gly
15 165 170 175

 Ala Gln Ile Glu Phe Arg Asp Met Leu Glu Ser Thr Ala Ile His Trp
 180 185 190

20 Ala Ser Arg Gly Gly Asn Leu Asp Val Leu Lys Leu Leu Leu Asn Lys
 195 200 205

 Gly Ala Lys Ile Ser Ala Arg Asp Lys Leu Leu Ser Thr Ala Leu His
25 210 215 220

 Val Ala Val Arg Thr Gly His Tyr Glu Cys Ala Glu His Leu Ile Ala
 225 230 235 240

30 Cys Glu Ala Asp Leu Asn Ala Lys Asp Arg Glu Gly Asp Thr Pro Leu
 245 250 255

 His Asp Ala Val Arg Leu Asn Arg Tyr Lys Met Ile Arg Leu Leu Ile
35 260 265 270

 Met Tyr Gly Ala Asp Leu Asn Ile Lys Asn Cys Ala Gly Lys Thr Pro
 275 280 285

40 Met Asp Leu Val Leu His Trp Gln Asn Gly Thr Lys Ala Ile Phe Asp
 290 295 300

 Ser Leu Arg Glu Asn Ser Tyr Lys Thr Ser Arg Ile Ala Thr Phe
45 305 310 315

50 <210> 20
 <211> 490
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <301> Field, L. L.

EP 1 114 862 A2

<302> Susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus
 maps to a locus (IDDM11) on human chromosome
 14q24.3-q31
 <303> Genomics
 <304> 1996
 <305> 33
 <306> 1-8
 <313> 1 - 490

 <400> 20
 Met Gly Pro Val Met Pro Pro Ser Lys Lys Pro Glu Ser Ser Gly Ile
 1 5 10 15

 Ser Val Ser Ser Gly Leu Ser Gln Cys Tyr Gly Gly Ser Gly Phe Ser
 20 25 30

 Lys Ala Leu Gln Glu Asp Asp Asp Leu Asp Phe Ser Leu Pro Asp Ile
 35 40 45

 Arg Leu Glu Glu Gly Ala Met Glu Asp Glu Glu Leu Thr Asn Leu Asn
 50 55 60

 Trp Leu His Glu Ser Lys Asn Leu Leu Lys Ser Phe Gly Glu Ser Val
 65 70 75 80

 Leu Arg Ser Val Ser Pro Val Gln Asp Leu Asp Asp Asp Thr Pro Pro
 85 90 95

 Ser Pro Ala His Ser Asp Met Pro Tyr Asp Ala Arg Gln Asn Pro Asn
 100 105 110

 Cys Lys Pro Pro Tyr Ser Phe Ser Cys Leu Ile Phe Met Ala Ile Glu
 115 120 125

 Asp Ser Pro Thr Lys Arg Leu Pro Val Lys Asp Ile Tyr Asn Trp Ile
 130 135 140

 Leu Glu His Phe Pro Tyr Phe Ala Asn Ala Pro Thr Gly Trp Lys Asn
 145 150 155 160

 Ser Val Arg His Asn Leu Ser Leu Asn Lys Cys Phe Lys Lys Val Asp
 165 170 175

 Lys Glu Arg Ser Gln Ser Ile Gly Lys Gly Ser Leu Trp Cys Ile Asp
 180 185 190

 Pro Glu Tyr Arg Gln Asn Leu Ile Gln Ala Leu Lys Lys Thr Pro Tyr
 195 200 205

EP 1 114 862 A2

5	His	Pro	His	Pro	His	Val	Phe	Asn	Thr	Pro	Pro	Thr	Cys	Pro	Gln	Ala	210	215	220
	Tyr	Gln	Ser	Thr	Ser	Gly	Pro	Pro	Ile	Trp	Pro	Gly	Ser	Thr	Phe	Phe	225	230	235
10	Lys	Arg	Asn	Gly	Ala	Leu	Leu	Gln	Asp	Pro	Asp	Ile	Asp	Ala	Ala	Ser	245	250	255
15	Ala	Met	Met	Leu	Leu	Asn	Thr	Pro	Pro	Glu	Ile	Gln	Ala	Gly	Phe	Pro	260	265	270
	Pro	Gly	Val	Ile	Gln	Asn	Gly	Ala	Arg	Val	Leu	Ser	Arg	Gly	Leu	Phe	275	280	285
20	Pro	Gly	Val	Arg	Pro	Leu	Pro	Ile	Thr	Pro	Ile	Gly	Val	Thr	Ala	Ala	290	295	300
25	Met	Arg	Asn	Gly	Ile	Thr	Ser	Cys	Arg	Met	Arg	Thr	Glu	Ser	Glu	Pro	305	310	315
	Ser	Cys	Gly	Ser	Pro	Val	Val	Ser	Gly	Asp	Pro	Lys	Glu	Asp	His	Asn	325	330	335
30	Tyr	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Ser	Asn	Ala	Arg	Ser	Thr	Ser	Pro	Thr	Ser	340	345	350
35	Asp	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Asp	Asp	His	Tyr	Glu	Phe	355	360	365
	Ala	Thr	Lys	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ser	Glu	Gly	Ser	Glu	Gly	Ser	Phe	370	375	380
40	Arg	Ser	His	Glu	Ser	Pro	Ser	Asp	Thr	Glu	Glu	Asp	Asp	Arg	Lys	His	385	390	395
45	Ser	Gln	Lys	Glu	Pro	Lys	Asp	Ser	Leu	Gly	Asp	Ser	Gly	Tyr	Ala	Ser	405	410	415
	Gln	His	Lys	Lys	Arg	Gln	His	Phe	Ala	Lys	Ala	Arg	Lys	Val	Pro	Ser	420	425	430
50	Asp	Thr	Leu	Pro	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Thr	Glu	Lys	Pro	Pro	Glu	Ser	435	440	445
55	Asp	Asp	Glu	Glu	Met	Lys	Glu	Ala	Ala	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Leu	Ala	450	455	460

EP 1 114 862 A2

Gly Ile Arg Ser Cys Leu Asn Asn Ile Thr Asn Arg Thr Ala Lys Gly
 5 465 470 475 480

 Gln Lys Glu Gln Lys Glu Thr Thr Lys Asn
 485 490
 10

 <210> 21
 <211> 212
 <212> PRT
 15 <213> Mus musculus

 <300>
 <301> Laufer, W.
 20 <302> GTP-binding protein (rab2)

 <400> 21
 Met Ala Tyr Ala Tyr Leu Phe Lys Tyr Ile Ile Ile Gly Asp Thr Gly
 25 1 5 10 15

 Val Gly Lys Ser Cys Leu Leu Leu Gln Phe Thr Asp Lys Arg Phe Gln
 20 25 30
 30 Pro Val His Asp Leu Thr Ile Gly Val Glu Phe Gly Ala Arg Met Ile
 35 40 45

 Thr Ile Asp Gly Lys Gln Ile Lys Leu Gln Ile Trp Asp Thr Ala Gly
 35 50 55 60

 Gln Glu Ser Phe Arg Ser Ile Thr Arg Ser Tyr Tyr Arg Gly Ala Ala
 65 70 75 80
 40 Gly Ala Leu Leu Val Tyr Asp Ile Thr Arg Arg Asp Thr Phe Asn His
 85 90 95

 Leu Thr Thr Trp Leu Glu Asp Ala Arg Gln His Ser Asn Ser Asn Met
 45 100 105 110

 Val Ile Met Leu Ile Gly Asn Lys Ser Asp Leu Glu Ser Arg Arg Glu
 115 120 125
 50 Val Lys Lys Glu Glu Gly Glu Ala Phe Ala Arg Glu His Gly Leu Ile
 130 135 140

 Phe Met Glu Thr Ser Ala Lys Thr Ala Ser Asn Val Glu Glu Ala Phe
 55 145 150 155 160

EP 1 114 862 A2

Ile Asn Thr Ala Lys Glu Ile Tyr Glu Lys Ile Gln Glu Gly Val Phe
165 170 175

5 Asp Ile Asn Asn Glu Ala Asn Gly Ile Lys Ile Gly Pro Gln His Ala
180 185 190

10 Ala Thr Asn Ala Ser His Gly Ser Asn Gln Gly Gly Gln Gln Ala Gly
195 200 205

Gly Gly Cys Cys
210

15

<210> 22
<211> 212
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<300>
<301> Tachibana, K.
25 <302> Nucleotide sequence of a new YPT1-related human cDNA
which belongs to the ras gene superfamily
<303> Nucleic Acids Res.
<304> 1988
30 <305> 16
<306> 10368-
<313> 1 - 212

<400> 22
35 Met Ala Tyr Ala Tyr Leu Phe Lys Tyr Ile Ile Ile Gly Asp Thr Gly
1 5 10 15

Val Gly Lys Ser Cys Leu Leu Leu Gln Phe Thr Asp Lys Arg Phe Gln
40 20 25 30

Pro Val His Asp Leu Thr Ile Gly Val Glu Phe Gly Ala Arg Met Ile
35 40 45

45 Thr Ile Asp Gly Lys Gln Ile Lys Leu Gln Ile Trp Asp Thr Ala Gly
50 55 60

Gln Glu Ser Phe Arg Ser Ile Thr Arg Ser Tyr Tyr Arg Gly Ala Ala
50 65 70 75 80

Gly Ala Leu Leu Val Tyr Asp Ile Thr Arg Arg Asp Thr Phe Asn His
85 90 95

55 Leu Thr Thr Trp Leu Glu Asp Ala Arg Gln His Ser Asn Ser Asn Met

EP 1 114 862 A2

	100	105	110
5	Val Ile Met Leu Ile Gly Asn Lys Ser Asp Leu Glu Ser Arg Arg Glu		
	115	120	125
10	Val Lys Lys Glu Glu Gly Glu Ala Phe Ala Arg Glu His Gly Leu Met		
	130	135	140
	Phe Met Glu Thr Ser Ala Lys Thr Ala Ser Asn Val Glu Glu Ala Phe		
	145	150	155
15	Ile Asn Thr Ala Lys Glu Ile Tyr Glu Lys Ile Gln Glu Gly Val Phe		
	165	170	175
20	Asp Ile Asn Asn Glu Ala Asn Gly Ile Lys Ile Gly Pro Gln His Ala		
	180	185	190
	Ala Thr Asn Ala Thr His Ala Gly Asn Gln Gly Gly Gln Gln Ala Gly		
	195	200	205
25	Gly Gly Cys Cys		
	210		
30	<210> 23		
	<211> 1712		
	<212> PRT		
	<213> Homo sapiens		
35	<300>		
	<301> Fontoura, B. M.		
	<302> A conserved biogenesis pathway for nucleoporins:		
	proteolytic processing of a 186-kilodalton precursor		
40	generates Nup98 and the novel nucleoporin , nup96		
	<303> J. Cell Biol.		
	<304> 1999		
	<305> 144		
45	<306> ^1097-1112		
	<313> 1 - 1712		
	<400> 23		
50	Met Phe Asn Lys Ser Phe Gly Thr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Gly Gly		
	1	5	10
			15
	Phe Gly Thr Thr Ser Thr Phe Gly Gln Asn Thr Gly Phe Gly Thr Thr		
	20	25	30
55	Ser Gly Gly Ala Phe Gly Thr Ser Ala Phe Gly Ser Ser Asn Asn Thr		

EP 1 114 862 A2

	35	40	45
5	Gly Gly Leu Phe Gly Asn Ser Gln Thr Lys Pro Gly Gly Leu Phe Gly		
	50	55	60
	Thr Ser Ser Phe Ser Gln Pro Ala Thr Ser Thr Ser Thr Gly Phe Gly		
10	65	70	75 80
	Phe Gly Thr Ser Thr Gly Thr Ala Asn Thr Leu Phe Gly Thr Ala Ser		
	85	90	95
15	Thr Gly Thr Ser Leu Phe Ser Ser Gln Asn Asn Ala Phe Ala Gln Asn		
	100	105	110
	Lys Pro Thr Gly Phe Gly Asn Phe Gly Thr Ser Thr Ser Ser Gly Gly		
20	115	120	125
	Leu Phe Gly Thr Thr Asn Thr Thr Ser Asn Pro Phe Gly Ser Thr Ser		
	130	135	140
25	Gly Ser Leu Phe Gly Pro Ser Ser Phe Thr Ala Ala Pro Thr Gly Thr		
	145	150	155 160
	Thr Ile Lys Phe Asn Pro Pro Thr Gly Thr Asp Thr Met Val Lys Ala		
30	165	170	175
	Gly Val Ser Thr Asn Ile Ser Thr Lys His Gln Cys Ile Thr Ala Met		
	180	185	190
35	Lys Glu Tyr Glu Ser Lys Ser Leu Glu Glu Leu Arg Leu Glu Asp Tyr		
	195	200	205
	Gln Ala Asn Arg Lys Gly Pro Gln Asn Gln Val Gly Ala Gly Thr Thr		
40	210	215	220
	Thr Gly Leu Phe Gly Ser Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Thr Gly Leu		
	225	230	235 240
45	Phe Ser Ser Ser Thr Thr Asn Ser Gly Phe Ala Tyr Gly Gln Asn Lys		
	245	250	255
	Thr Ala Phe Gly Thr Ser Thr Thr Gly Phe Gly Thr Asn Pro Gly Gly		
50	260	265	270
	Leu Phe Gly Gln Gln Asn Gln Gln Thr Thr Ser Leu Phe Ser Lys Pro		
	275	280	285
55	Phe Gly Gln Ala Thr Thr Thr Gln Asn Thr Gly Phe Ser Phe Gly Asn		

EP 1 114 862 A2

	290	295	300
5	Thr Ser Thr Ile Gly Gln Pro Ser Thr Asn Thr Met Gly Leu Phe Gly		
	305	310	315 320
	Val Thr Gln Ala Ser Gln Pro Gly Gly Leu Phe Gly Thr Ala Thr Asn		
10		325	330 335
	Thr Ser Thr Gly Thr Ala Phe Gly Thr Gly Thr Gly Leu Phe Gly Gln		
		340	345 350
15	Thr Asn Thr Gly Phe Gly Ala Val Gly Ser Thr Leu Phe Gly Asn Asn		
		355	360 365
	Lys Leu Thr Thr Phe Gly Ser Ser Thr Thr Ser Ala Pro Ser Phe Gly		
20		370	375 380
	Thr Thr Ser Gly Gly Leu Phe Gly Phe Gly Thr Asn Thr Ser Gly Asn		
		385	390 395 400
25	Ser Ile Phe Gly Ser Lys Pro Ala Pro Gly Thr Leu Gly Thr Gly Leu		
		405	410 415
	Gly Ala Gly Phe Gly Thr Ala Leu Gly Ala Gly Gln Ala Ser Leu Phe		
30		420	425 430
	Gly Asn Asn Gln Pro Lys Ile Gly Gly Pro Leu Gly Thr Gly Ala Phe		
		435	440 445
35	Gly Ala Pro Gly Phe Asn Thr Thr Thr Ala Thr Leu Gly Phe Gly Ala		
		450	455 460
	Pro Gln Ala Pro Val Ala Leu Thr Asp Pro Asn Ala Ser Ala Ala Gln		
40		465	470 475 480
	Gln Ala Val Leu Gln Gln His Ile Asn Ser Leu Thr Tyr Ser Pro Phe		
		485	490 495
45	Gly Asp Ser Pro Leu Phe Arg Asn Pro Met Ser Asp Pro Lys Lys Lys		
		500	505 510
	Glu Glu Arg Leu Lys Pro Thr Asn Pro Ala Ala Gln Lys Ala Leu Thr		
50		515	520 525
	Thr Pro Thr His Tyr Lys Leu Thr Pro Arg Pro Ala Thr Arg Val Arg		
		530	535 540
55	Pro Lys Ala Leu Gln Thr Thr Gly Thr Ala Lys Ser His Leu Phe Asp		

EP 1 114 862 A2

	545		550		555		560
5	Gly Leu Asp Asp Asp Glu Pro Ser Leu Ala Asn Gly Ala Phe Met Pro						
		565		570		575	
	Lys Lys Ser Ile Lys Lys Leu Val Leu Lys Asn Leu Asn Asn Ser Asn						
10		580		585		590	
	Leu Phe Ser Pro Val Asn Arg Asp Ser Glu Asn Leu Ala Ser Pro Ser						
		595		600		605	
15	Glu Tyr Pro Glu Asn Gly Glu Arg Phe Ser Phe Leu Ser Lys Pro Val						
		610		615		620	
	Asp Glu Asn His Gln Gln Asp Gly Asp Glu Asp Ser Leu Val Ser His						
20		625		630		635	
	Phe Tyr Thr Asn Pro Ile Ala Lys Pro Ile Pro Gln Thr Pro Glu Ser						
		645		650		655	
25	Ala Gly Asn Lys His Ser Asn Ser Asn Ser Val Asp Asp Thr Ile Val						
		660		665		670	
	Ala Leu Asn Met Arg Ala Ala Leu Arg Asn Gly Leu Glu Gly Ser Ser						
30		675		680		685	
	Glu Glu Thr Ser Phe His Asp Glu Ser Leu Gln Asp Asp Arg Glu Glu						
		690		695		700	
35	Ile Glu Asn Asn Ser Tyr His Met His Pro Ala Gly Ile Ile Leu Thr						
		705		710		715	
	Lys Val Gly Tyr Tyr Thr Ile Pro Ser Met Asp Asp Leu Ala Lys Ile						
40		725		730		735	
	Thr Asn Val Phe Gly Glu Cys Ile Val Ser Asp Phe Thr Ile Gly Arg						
		740		745		750	
45	Lys Gly Tyr Gly Ser Ile Tyr Phe Glu Gly Asp Val Asn Leu Thr Asn						
		755		760		765	
	Leu Asn Leu Asp Asp Ile Val His Ile Arg Arg Lys Glu Val Val Val						
50		770		775		780	
	Tyr Leu Asp Asp Asn Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Gly Leu Asn Arg						
		785		790		795	
55	Lys Ala Glu Val Thr Leu Asp Gly Val Trp Pro Thr Asp Lys Thr Ser						

EP 1 114 862 A2

	805	810	815
5	Arg Cys Leu Ile Lys Ser Pro Asp Arg Leu Ala Asp Ile Asn Tyr Glu 820	825	830
10	Gly Arg Leu Glu Ala Val Ser Arg Lys Gln Gly Ala Gln Phe Lys Glu 835	840	845
	Tyr Arg Pro Glu Thr Gly Ser Trp Val Phe Lys Val Ser His Phe Ser 850	855	860
15	Lys Tyr Gly Leu Gln Asp Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu His Pro Ser 865	870	875 880
20	Lys Thr Ser Thr Lys Lys Leu Lys Thr Ala Pro Leu Pro Pro Ala Ser 885	890	895
	Gln Thr Thr Pro Leu Gln Met Ala Leu Asn Gly Lys Pro Ala Pro Pro 900	905	910
25	Pro Gln Ser Gln Ser Pro Glu Val Glu Gln Leu Gly Arg Val Val Glu 915	920	925
30	Leu Asp Ser Asp Met Val Asp Ile Thr Gln Glu Pro Val Leu Asp Thr 930	935	940
	Met Leu Glu Glu Ser Met Pro Glu Asp Gln Glu Pro Val Ser Ala Ser 945	950	955 960
35	Thr His Ile Ala Ser Ser Leu Gly Ile Asn Pro His Val Leu Gln Ile 965	970	975
40	Met Lys Ala Ser Leu Leu Thr Asp Glu Glu Asp Val Asp Met Ala Leu 980	985	990
	Asp Gln Arg Phe Ser Arg Leu Pro Ser Lys Ala Asp Thr Ser Gln Glu 995	1000	1005
45	Ile Cys Ser Pro Arg Leu Pro Ile Ser Ala Ser His Ser Ser Lys Thr 1010	1015	1020
50	Arg Ser Leu Val Gly Gly Leu Leu Gln Ser Lys Phe Thr Ser Gly Ala 1025	1030	1035 1040
	Phe Leu Ser Pro Ser Val Ser Val Gln Glu Cys Arg Thr Pro Arg Ala 1045	1050	1055
55	Ala Ser Leu Met Asn Ile Pro Ser Thr Ser Ser Trp Ser Val Pro Pro		

EP 1 114 862 A2

	1060	1065	1070
5	Pro Leu Thr Ser Val Phe Thr Met Pro Ser Pro Ala Pro Glu Val Pro		
	1075	1080	1085
10	Leu Lys Thr Val Gly Thr Arg Arg Gln Leu Gly Leu Val Pro Arg Glu		
	1090	1095	1100
	Lys Ser Val Thr Tyr Gly Lys Gly Lys Leu Leu Met Asp Met Ala Leu		
	1105	1110	1115 1120
15	Phe Met Gly Arg Ser Phe Arg Val Gly Trp Gly Pro Asn Trp Thr Leu		
	1125	1130	1135
20	Ala Asn Ser Gly Glu Gln Leu Asn Gly Ser His Glu Leu Glu Asn His		
	1140	1145	1150
	Gln Ile Ala Asp Ser Met Glu Phe Gly Phe Leu Pro Asn Pro Val Ala		
	1155	1160	1165
25	Val Lys Pro Leu Thr Glu Ser Pro Phe Lys Val His Leu Glu Lys Leu		
	1170	1175	1180
30	Ser Leu Arg Gln Arg Lys Pro Asp Glu Asp Met Lys Leu Tyr Gln Thr		
	1185	1190	1195 1200
	Pro Leu Glu Leu Lys Leu Lys His Ser Thr Val His Val Asp Glu Leu		
	1205	1210	1215
35	Cys Pro Leu Ile Val Pro Asn Leu Gly Val Ala Val Ile His Asp Tyr		
	1220	1225	1230
40	Ala Asp Trp Val Lys Glu Ala Ser Gly Asp Leu Pro Glu Ala Gln Ile		
	1235	1240	1245
	Val Lys His Trp Ser Leu Thr Trp Thr Leu Cys Glu Ala Leu Trp Ala		
	1250	1255	1260
45	His Leu Lys Glu Leu Asp Ser Gln Leu Asn Glu Pro Arg Glu Tyr Ile		
	1265	1270	1275 1280
50	Gln Ile Leu Glu Arg Arg Arg Ala Phe Ser Arg Trp Leu Ser Cys Thr		
	1285	1290	1295
	Ala Thr Pro Gln Ile Glu Glu Glu Val Ser Leu Thr Gln Lys Asn Ser		
	1300	1305	1310
55	Pro Val Glu Ala Val Phe Ser Tyr Leu Thr Gly Lys Arg Ile Ser Glu		

EP 1 114 862 A2

	1315	1320	1325
5	Ala Cys Ser Leu Ala Gln Gln Ser Gly Asp His Arg Leu Ala Leu Leu 1330	1335	1340
	Leu Ser Gln Phe Val Gly Ser Gln Ser Val Arg Glu Leu Leu Thr Met 1345	1350	1355 1360
10	Gln Leu Val Asp Trp His Gln Leu Gln Ala Asp Ser Phe Ile Gln Asp 1365	1370	1375
15	Glu Arg Leu Arg Ile Phe Ala Leu Leu Ala Gly Lys Pro Val Trp Gln 1380	1385	1390
	Leu Ser Glu Lys Lys Gln Ile Asn Val Cys Ser Gln Leu Asp Trp Lys 1395	1400	1405
20	Arg Ser Leu Ala Ile His Leu Trp Tyr Leu Leu Pro Pro Thr Ala Ser 1410	1415	1420
25	Ile Ser Arg Ala Leu Ser Met Tyr Glu Glu Ala Phe Gln Asn Thr Ser 1425	1430	1435 1440
	Asp Ser Asp Arg Tyr Ala Cys Ser Pro Leu Pro Ser Tyr Leu Glu Gly 1445	1450	1455
30	Ser Gly Cys Val Ile Ala Glu Glu Gln Asn Ser Gln Thr Pro Leu Arg 1460	1465	1470
35	Asp Val Cys Phe His Leu Leu Lys Leu Tyr Ser Asp Arg His Tyr Asp 1475	1480	1485
	Leu Asn Gln Leu Leu Glu Pro Arg Ser Ile Thr Ala Asp Pro Leu Asp 1490	1495	1500
40	Tyr Arg Leu Ser Trp His Leu Trp Glu Val Leu Arg Asp Leu Lys Tyr 1505	1510	1515 1520
45	Thr His Leu Ser Ala Gln Cys Glu Gly Val Leu Gln Ala Ser Tyr Ala 1525	1530	1535
	Gly Gln Leu Glu Ser Glu Gly Leu Trp Glu Trp Ala Ile Phe Val Leu 1540	1545	1550
50	Leu His Ile Asp Asn Ser Gly Ile Arg Glu Lys Ala Val Arg Glu Leu 1555	1560	1565
55	Leu Thr Arg His Cys Gln Leu Leu Glu Thr Pro Glu Ser Trp Ala Lys		

EP 1 114 862 A2

	1570	1575	1580	
5	Glu Thr Phe Leu Thr Gln Lys Leu Arg Val Pro Ala Lys Trp Ile His			
	1585	1590	1595	1600
	Glu Ala Lys Ala Val Arg Ala His Met Glu Ser Asp Lys His Leu Glu			
10		1605	1610	1615
	Ala Leu Cys Leu Phe Lys Ala Glu His Trp Asn Arg Cys His Lys Leu			
		1620	1625	1630
15	Ile Ile Arg His Leu Ala Ser Asp Ala Ile Ile Asn Glu Asn Tyr Asp			
		1635	1640	1645
	Tyr Leu Lys Gly Phe Leu Glu Asp Leu Ala Pro Pro Glu Arg Ser Ser			
20		1650	1655	1660
	Leu Ile Gln Asp Trp Glu Thr Ser Gly Leu Val Tyr Leu Asp Tyr Ile			
	1665	1670	1675	1680
25	Arg Val Ile Glu Met Leu Arg His Ile Gln Gln Val Glu His Phe Asn			
		1685	1690	1695
	Asp Ser Asn Ile Val Gln Val Met Thr Trp Ser Ser Tyr Thr Ser Lys			
30		1700	1705	1710
35				
	<210> 24			
	<211> 599			
	<212> PRT			
40	<213> Mus musculus			
	<300>			
	<301> De Coignac, A. B.			
45	<302> cDNA cloning and expression analysis of the murine			
	ribonuclease L inhibitor			
	<303> Gene			
	<304> 1998			
	<305> 209			
50	<306> 149-156			
	<313> 1 - 599			
	<400> 24			
55	Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile Val Asn His Asp Lys Cys			
	1	5	10	15

EP 1 114 862 A2

5	Lys	Pro	Lys	Lys	Cys	Arg	Gln	Glu	Cys	Lys	Lys	Ser	Cys	Pro	Val	Val	20	25	30
	Arg	Met	Gly	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	Val	Thr	Pro	Gln	Ser	Lys	Ile	Ala	35	40	45
10	Trp	Ile	Ser	Glu	Thr	Leu	Cys	Ile	Gly	Cys	Gly	Ile	Cys	Ile	Lys	Lys	50	55	60
	Cys	Pro	Phe	Gly	Ala	Leu	Ser	Ile	Val	Asn	Leu	Pro	Ser	Asn	Leu	Glu	65	70	75
15	Lys	Glu	Thr	Thr	His	Arg	Tyr	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Lys	Leu	His	Arg	85	90	95
20	Leu	Pro	Ile	Pro	Arg	Pro	Gly	Glu	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Gly	Thr	Asn	100	105	110
	Gly	Ile	Gly	Lys	Ser	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Leu	Ala	Gly	Lys	Gln	Lys	115	120	125
25	Pro	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Asp	Asp	Pro	Pro	Asp	Trp	Gln	Glu	Ile	Leu	130	135	140
30	Thr	Tyr	Phe	Arg	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Phe	Thr	Thr	Ile	Leu	145	150	155
	Glu	Asp	Asp	Leu	Lys	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Gln	Tyr	Val	Asp	Gln	Ile	165	170	175
35	Pro	Lys	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Val	Gly	Ser	Ile	Leu	Asp	Arg	Lys	Asp	180	185	190
40	Glu	Thr	Lys	Thr	Gln	Ala	Ile	Val	Cys	Gln	Gln	Leu	Asp	Leu	Thr	His	195	200	205
	Leu	Lys	Glu	Arg	Asn	Val	Glu	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg	210	215	220
45	Phe	Ala	Cys	Ala	Val	Val	Cys	Ile	Gln	Lys	Ala	Asp	Ile	Phe	Met	Phe	225	230	235
50	Asp	Glu	Pro	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asp	Val	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	245	250	255
	Ile	Thr	Ile	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Pro	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ile	Val	Val	260	265	270

EP 1 114 862 A2

5	Glu His Asp Leu Ser Val Leu Asp Tyr Leu Ser Asp Phe Ile Cys Cys	275	280	285
	Leu Tyr Gly Val Pro Ser Ala Tyr Gly Val Val Thr Met Pro Phe Ser	290	295	300
10	Val Arg Glu Gly Ile Asn Ile Phe Leu Asp Gly Tyr Val Pro Thr Glu	305	310	315
				320
15	Asn Leu Arg Phe Arg Asp Ala Ser Leu Val Phe Lys Val Ala Glu Thr	325	330	335
	Ala Asn Glu Glu Glu Val Lys Lys Met Cys Met Tyr Lys Tyr Pro Gly	340	345	350
20	Met Lys Lys Lys Met Gly Glu Phe Glu Leu Ala Ile Val Ala Gly Glu	355	360	365
25	Phe Thr Asp Ser Glu Ile Met Val Met Leu Gly Glu Asn Gly Thr Gly	370	375	380
	Lys Thr Thr Phe Ile Arg Met Leu Ala Gly Arg Leu Lys Pro Asp Glu	385	390	395
				400
30	Gly Gly Glu Val Pro Val Leu Asn Val Ser Tyr Lys Pro Gln Lys Ile	405	410	415
35	Ser Pro Lys Ser Thr Gly Ser Val Arg Gln Leu Leu His Glu Lys Ile	420	425	430
	Arg Asp Ala Tyr Thr His Pro Gln Phe Val Thr Asp Val Met Lys Pro	435	440	445
40	Leu Gln Ile Glu Asn Ile Ile Asp Gln Glu Val Gln Thr Leu Ser Gly	450	455	460
45	Gly Glu Leu Gln Arg Val Ala Leu Ala Leu Cys Leu Gly Lys Pro Ala	465	470	475
				480
50	Asp Val Tyr Leu Ile Asp Glu Pro Ser Ala Tyr Leu Asp Ser Glu Gln	485	490	495
	Arg Leu Met Ala Ala Arg Val Val Lys Arg Phe Ile Leu His Ala Lys	500	505	510
55	Lys Thr Ala Phe Val Val Glu His Asp Phe Ile Met Ala Thr Tyr Leu	515	520	525

EP 1 114 862 A2

Ala Asp Arg Val Ile Val Phe Asp Gly Val Pro Ser Lys Asn Thr Val
5 530 535 540

Ala Asn Ser Pro Gln Thr Leu Leu Ala Gly Met Asn Lys Phe Leu Ser
545 550 555 560

10 Gln Leu Glu Ile Thr Phe Arg Arg Asp Pro Asn Asn Tyr Arg Pro Arg
565 570 575

Ile Asn Lys Leu Asn Ser Ile Lys Asp Val Glu Gln Lys Lys Ser Gly
15 580 585 590

Asn Tyr Phe Phe Leu Asp Asp
595

20

<210> 25
<211> 599
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<300>
<301> Bisbal, C.
30 <302> Cloning and characterization of a RNase L inhibitor. A
new component of the interferon-regulated 2-5A pathway
<303> J. Biol. Chem.
<304> 1995
35 <305> 270
<306> 13308-13317
<313> 1 - 599

<400> 25
40 Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile Val Asn His Asp Lys Cys
1 5 10 15

Lys Pro Lys Lys Cys Arg Gln Glu Cys Lys Lys Ser Cys Pro Val Val
45 20 25 30

Arg Met Gly Lys Leu Cys Ile Glu Val Thr Pro Gln Ser Lys Ile Ala
35 40 45

50 Trp Ile Ser Glu Thr Leu Cys Ile Gly Cys Gly Ile Cys Ile Lys Lys
50 55 60

Cys Pro Phe Gly Ala Leu Ser Ile Val Asn Leu Pro Ser Asn Leu Glu
55 65 70 75 80

EP 1 114 862 A2

	Lys	Glu	Thr	Thr	His	Arg	Tyr	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Lys	Leu	His	Arg	
					85					90					95		
5																	
	Leu	Pro	Ile	Pro	Arg	Pro	Gly	Glu	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Gly	Thr	Asn	
				100				105					110				
10	Gly	Ile	Gly	Lys	Ser	Ala	Ala	Leu	Lys	Ile	Leu	Ala	Gly	Lys	Gln	Lys	
		115						120					125				
	Pro	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Asp	Asp	Pro	Pro	Asp	Trp	Gln	Glu	Ile	Leu	
		130					135					140					
15																	
	Thr	Tyr	Phe	Arg	Gly	Ser	Glu	Leu	Gln	Asn	Tyr	Phe	Thr	Lys	Ile	Leu	
	145					150					155					160	
20	Glu	Asp	Asp	Leu	Lys	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Gln	Tyr	Val	Ala	Arg	Phe	
					165					170					175		
	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Gly	Thr	Val	Gly	Ser	Ile	Leu	Asp	Arg	Lys	Asp	
			180						185					190			
25																	
	Glu	Thr	Lys	Thr	Gln	Ala	Ile	Val	Cys	Gln	Gln	Leu	Asp	Leu	Thr	His	
			195					200					205				
30	Leu	Lys	Glu	Arg	Asn	Val	Glu	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg	
		210					215					220					
	Phe	Ala	Cys	Ala	Val	Val	Cys	Ile	Gln	Lys	Ala	Asp	Ile	Phe	Met	Phe	
	225					230					235					240	
35																	
	Asp	Glu	Pro	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asp	Val	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	
					245					250					255		
40	Ile	Thr	Ile	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Pro	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ile	Val	Val	
				260					265					270			
	Glu	His	Asp	Leu	Ser	Val	Leu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Asp	Phe	Ile	Cys	Cys	
		275						280					285				
45																	
	Leu	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Tyr	Gly	Val	Val	Thr	Met	Pro	Phe	Ser	
		290					295					300					
50	Val	Arg	Glu	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Pro	Thr	Glu	
	305					310					315					320	
	Asn	Leu	Arg	Phe	Arg	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Phe	Lys	Val	Ala	Glu	Thr	
				325						330					335		
55																	

EP 1 114 862 A2

	Ala Asn Glu Glu Glu Val Lys Lys Met Cys Met Tyr Lys Tyr Pro Gly	
	340	345 350
5	Met Lys Lys Lys Met Gly Glu Phe Glu Leu Ala Ile Val Ala Gly Glu	
	355	360 365
10	Phe Thr Asp Ser Glu Ile Met Val Met Leu Gly Glu Asn Gly Thr Gly	
	370	375 380
	Lys Thr Thr Phe Ile Arg Met Leu Ala Gly Arg Leu Lys Pro Asp Glu	
15	385	390 395 400
	Gly Gly Glu Val Pro Val Leu Asn Val Ser Tyr Lys Pro Gln Lys Ile	
	405	410 415
20	Ser Pro Lys Ser Thr Gly Ser Val Arg Gln Leu Leu His Glu Lys Ile	
	420	425 430
	Arg Asp Ala Tyr Thr His Pro Gln Phe Val Thr Asp Val Met Lys Pro	
25	435	440 445
	Leu Gln Ile Glu Asn Ile Ile Asp Gln Glu Val Gln Thr Leu Ser Gly	
	450	455 460
30	Gly Glu Leu Gln Arg Val Arg Leu Arg Leu Cys Leu Gly Lys Pro Ala	
	465	470 475 480
	Asp Val Tyr Leu Ile Asp Glu Pro Ser Ala Tyr Leu Asp Ser Glu Gln	
35	485	490 495
	Arg Leu Met Ala Ala Arg Val Val Lys Arg Phe Ile Leu His Ala Lys	
	500	505 510
40	Lys Thr Ala Phe Val Val Glu His Asp Phe Ile Met Ala Thr Tyr Leu	
	515	520 525
	Ala Asp Arg Val Ile Val Phe Asp Gly Val Pro Ser Lys Asn Thr Val	
45	530	535 540
	Ala Asn Ser Pro Gln Thr Leu Leu Ala Gly Met Asn Lys Phe Leu Ser	
	545	550 555 560
50	Gln Leu Glu Ile Thr Phe Arg Arg Asp Pro Asn Asn Tyr Arg Pro Arg	
	565	570 575
	Ile Asn Lys Leu Asn Ser Ile Lys Asp Val Glu Gln Lys Lys Ser Gly	
55	580	585 590

EP 1 114 862 A2

Asn Tyr Phe Phe Leu Asp Asp
595

5

<210> 26
<211> 599
<212> PRT
10 <213> Mus musculus

<400> 26
Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile Val Asn His Asp Lys Cys
15 1 5 10 15

Lys Pro Lys Lys Cys Arg Gln Glu Cys Lys Lys Ser Cys Pro Val Val
20 25 30

20 Arg Met Gly Lys Leu Cys Ile Glu Val Thr Pro Gln Ser Lys Ile Ala
35 40 45

Trp Ile Ser Glu Thr Leu Cys Ile Gly Cys Gly Ile Cys Ile Lys Lys
25 50 55 60

Cys Pro Phe Gly Ala Leu Ser Ile Val Asn Leu Pro Ser Asn Leu Glu
65 70 75 80

30 Lys Glu Thr Thr His Arg Tyr Cys Ala Asn Ala Phe Lys Leu His Arg
85 90 95

Leu Pro Ile Pro Arg Pro Gly Glu Val Leu Gly Leu Val Gly Thr Asn
35 100 105 110

Gly Ile Gly Lys Ser Thr Ala Leu Lys Ile Leu Ala Gly Lys Gln Lys
115 120 125

40 Pro Asn Leu Gly Lys Tyr Asp Asp Pro Pro Asp Trp Gln Glu Ile Leu
130 135 140

Thr Tyr Phe Arg Gly Ser Glu Leu Gln Asn Tyr Phe Thr Lys Ile Leu
45 145 150 155 160

Glu Asp Asp Leu Lys Ala Ile Ile Lys Pro Gln Tyr Val Asp Gln Ile
165 170 175

50 Pro Lys Ala Ala Lys Gly Thr Val Gly Ser Ile Leu Asp Arg Lys Asp
180 185 190

Glu Thr Lys Thr Gln Ala Ile Val Cys Gln Gln Leu Asp Leu Thr His
55 195 200 205

EP 1 114 862 A2

5	Leu Lys Glu Arg Asn Val Glu Asp Leu Ser Gly Gly Glu Leu Gln Arg	210	215	220
	Phe Ala Cys Ala Val Val Cys Ile Gln Lys Ala Asp Ile Phe Met Phe	225	230	235 240
10	Asp Glu Pro Ser Ser Tyr Leu Asp Val Lys Gln Arg Leu Lys Ala Ala	245	250	255
	Ile Thr Ile Arg Ser Leu Ile Asn Pro Asp Arg Tyr Ile Ile Val Val	260	265	270
15	Glu His Asp Leu Ser Val Leu Asp Tyr Leu Ser Asp Phe Ile Cys Cys	275	280	285
20	Leu Tyr Gly Val Pro Ser Ala Tyr Gly Val Val Thr Met Pro Phe Ser	290	295	300
	Val Arg Glu Gly Ile Asn Ile Phe Leu Asp Gly Tyr Val Pro Thr Glu	305	310	315 320
25	Asn Leu Arg Phe Arg Asp Ala Ser Leu Val Phe Lys Val Ala Glu Thr	325	330	335
30	Ala Asn Glu Glu Glu Val Lys Lys Met Cys Met Tyr Lys Tyr Pro Gly	340	345	350
	Met Lys Lys Lys Met Gly Glu Phe Glu Leu Ala Ile Val Ala Gly Glu	355	360	365
35	Phe Thr Asp Ser Glu Ile Met Val Met Leu Gly Glu Asn Gly Thr Gly	370	375	380
40	Lys Thr Thr Phe Ile Arg Met Leu Ala Gly Arg Leu Lys Pro Asp Glu	385	390	395 400
	Gly Gly Glu Val Pro Val Leu Asn Val Ser Tyr Lys Pro Gln Lys Ile	405	410	415
45	Ser Pro Lys Ser Thr Gly Ser Val Arg Gln Leu Leu His Glu Lys Ile	420	425	430
50	Arg Asp Ala Tyr Thr His Pro Gln Phe Val Thr Asp Val Met Lys Pro	435	440	445
55	Leu Gln Ile Glu Asn Ile Ile Asp Gln Glu Val Gln Thr Leu Ser Gly	450	455	460

EP 1 114 862 A2

5 Gly Glu Leu Gln Arg Val Ala Leu Ala Leu Cys Leu Gly Lys Pro Ala
 465 470 475 480
 Asp Val Tyr Leu Ile Asp Glu Pro Ser Ala Tyr Leu Asp Ser Glu Gln
 485 490 495
 10 Arg Leu Met Ala Ala Arg Val Val Lys Arg Phe Ile Leu His Ala Lys
 500 505 510
 15 Lys Thr Ala Phe Val Val Glu His Asp Phe Ile Met Ala Thr Tyr Leu
 515 520 525
 Ala Asp Arg Val Ile Val Phe Asp Gly Val Pro Ser Lys Asn Thr Val
 530 535 540
 20 Ala Asn Ser Pro Gln Thr Leu Leu Ala Gly Met Asn Lys Phe Leu Ser
 545 550 555 560
 25 Gln Leu Glu Ile Thr Phe Arg Arg Asp Pro Asn Asn Tyr Arg Pro Arg
 565 570 575
 Ile Asn Lys Leu Asn Ser Ile Lys Asp Val Glu Gln Lys Lys Ser Gly
 580 585 590
 30 Asn Tyr Phe Phe Leu Asp Asp
 595
 35 <210> 27
 <211> 599
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 27
 Met Ala Asp Lys Leu Thr Arg Ile Ala Ile Val Asn His Asp Lys Cys
 1 5 10 15
 45 Lys Pro Lys Lys Cys Arg Gln Glu Cys Lys Lys Ser Cys Pro Val Val
 20 25 30
 50 Arg Met Gly Lys Leu Cys Ile Glu Val Thr Pro Gln Ser Lys Ile Ala
 35 40 45
 Trp Ile Ser Glu Thr Leu Cys Ile Gly Cys Gly Ile Cys Ile Lys Lys
 50 55 60
 55 Cys Pro Phe Gly Ala Leu Ser Ile Val Asn Leu Pro Ser Asn Leu Glu

EP 1 114 862 A2

	65		70		75		80									
5	Lys	Glu	Thr	Thr	His	Arg	Tyr	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Lys	Leu	His	Arg
					85					90					95	
	Leu	Pro	Ile	Pro	Arg	Pro	Gly	Glu	Val	Leu	Gly	Leu	Val	Gly	Thr	Asn
10				100					105					110		
	Gly	Ile	Gly	Lys	Ser	Thr	Ala	Leu	Lys	Ile	Leu	Ala	Gly	Lys	Gln	Lys
			115					120					125			
15	Pro	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Asp	Asp	Pro	Pro	Asp	Trp	Gln	Glu	Ile	Leu
		130					135					140				
	Thr	Tyr	Phe	Arg	Gly	Ser	Glu	Leu	Gln	Asn	Tyr	Phe	Thr	Lys	Ile	Leu
20		145				150					155					160
	Glu	Asp	Asp	Leu	Lys	Ala	Ile	Ile	Lys	Pro	Gln	Tyr	Val	Asp	Gln	Ile
				165						170					175	
25	Pro	Lys	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Val	Gly	Ser	Ile	Leu	Asp	Arg	Lys	Asp
			180						185					190		
	Glu	Thr	Lys	Thr	Gln	Ala	Ile	Val	Cys	Gln	Gln	Leu	Asp	Leu	Thr	His
30			195					200					205			
	Leu	Lys	Glu	Arg	Asn	Val	Glu	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg
		210				215					220					
35	Phe	Ala	Cys	Ala	Val	Val	Cys	Ile	Gln	Lys	Ala	Asp	Ile	Phe	Met	Phe
	225					230					235				240	
	Asp	Glu	Pro	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asp	Val	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala
40				245					250					255		
	Ile	Thr	Ile	Arg	Ser	Leu	Ile	Asn	Pro	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ile	Val	Val
			260					265					270			
45	Glu	His	Asp	Leu	Ser	Val	Leu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Asp	Phe	Ile	Cys	Cys
		275					280					285				
	Leu	Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Ala	Tyr	Gly	Val	Val	Thr	Met	Pro	Phe	Ser
50		290				295					300					
	Val	Arg	Glu	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe	Leu	Asp	Gly	Tyr	Val	Pro	Thr	Glu
	305				310					315				320		
55	Asn	Leu	Arg	Phe	Arg	Asp	Ala	Ser	Leu	Val	Phe	Lys	Val	Ala	Glu	Thr

EP 1 114 862 A2

	325	330	335
5	Ala Asn Glu Glu Glu Val Lys Lys Met Cys Met Tyr Lys Tyr Pro Gly		
	340	345	350
	Met Lys Lys Lys Met Gly Glu Phe Glu Leu Ala Ile Val Ala Gly Glu		
10	355	360	365
	Phe Thr Asp Ser Glu Ile Met Val Met Leu Gly Glu Asn Gly Thr Gly		
	370	375	380
15	Lys Thr Thr Phe Ile Arg Met Leu Ala Gly Arg Leu Lys Pro Asp Glu		
	385	390	395
	Gly Gly Glu Val Pro Val Leu Asn Val Ser Tyr Lys Pro Gln Lys Ile		
20	405	410	415
	Ser Pro Lys Ser Thr Gly Ser Val Arg Gln Leu Leu His Glu Lys Ile		
	420	425	430
25	Arg Asp Ala Tyr Thr His Pro Gln Phe Val Thr Asp Val Met Lys Pro		
	435	440	445
	Leu Gln Ile Glu Asn Ile Ile Asp Gln Glu Val Gln Thr Leu Ser Gly		
30	450	455	460
	Gly Glu Leu Gln Arg Val Ala Leu Ala Leu Cys Leu Gly Lys Pro Ala		
	465	470	475
35	Asp Val Tyr Leu Ile Asp Glu Pro Ser Ala Tyr Leu Asp Ser Glu Gln		
	485	490	495
	Arg Leu Met Ala Ala Arg Val Val Lys Arg Phe Ile Leu His Ala Lys		
40	500	505	510
	Lys Thr Ala Phe Val Val Glu His Asp Phe Ile Met Ala Thr Tyr Leu		
	515	520	525
45	Ala Asp Arg Val Ile Val Phe Asp Gly Val Pro Ser Lys Asn Thr Val		
	530	535	540
	Ala Asn Ser Pro Gln Thr Leu Leu Ala Gly Met Asn Lys Phe Leu Ser		
50	545	550	555
	Gln Leu Glu Ile Thr Phe Arg Arg Asp Pro Asn Asn Tyr Arg Pro Arg		
	565	570	575
55	Ile Asn Lys Leu Asn Ser Ile Lys Asp Val Glu Gln Lys Lys Ser Gly		

EP 1 114 862 A2

	580	585	590
5	Asn Tyr Phe Phe Leu Asp Asp		
	595		
10	<210> 28		
	<211> 614		
	<212> PRT		
	<213> Mus musculus		
15	<300>		
	<301> Lemaire, L.		
	<302> High-level expression in male germ cells of murine p68 RNA helicase mRNA		
20	<303> Life Sci.		
	<304> 1993		
	<305> 52		
	<306> 917-926		
	<313> 1 - 614		
25	<400> 28		
	Met Ser Ser Tyr Ser Ser Asp Arg Asp Arg Gly Arg Asp Arg Gly Phe		
	1	5	10 15
30	Gly Ala Pro Arg Phe Gly Gly Ser Arg Thr Gly Pro Leu Ser Gly Lys		
	20	25	30
35	Lys Phe Gly Asn Pro Gly Glu Lys Leu Val Lys Lys Lys Trp Asn Leu		
	35	40	45
	Asp Glu Leu Pro Lys Phe Glu Lys Asn Phe Tyr Gln Glu His Pro Asp		
	50	55	60
40	Leu Ala Arg Arg Thr Ala Gln Glu Val Asp Thr Tyr Arg Arg Ser Lys		
	65	70	75 80
45	Glu Ile Thr Val Arg Gly His Asn Cys Pro Lys Pro Val Leu Asn Phe		
	85	90	95
	Tyr Glu Ala Asn Phe Pro Ala Asn Val Met Asp Val Ile Ala Arg His		
	100	105	110
50	Asn Phe Thr Glu Pro Thr Ala Ile Gln Ala Gln Gly Trp Pro Val Ala		
	115	120	125
55	Leu Ser Gly Leu Asp Met Val Gly Val Ala Gln Thr Gly Ser Gly Lys		
	130	135	140

EP 1 114 862 A2

5	Thr Leu Ser Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile Asn His His Pro	145	150	155	160
	Phe Leu Glu Arg Gly Asp Gly Pro Ile Cys Leu Val Leu Ala Pro Thr		165	170	175
10	Arg Glu Leu Ala Gln Gln Val Gln Gln Val Ala Ala Glu Tyr Cys Arg		180	185	190
15	Ala Cys Arg Leu Lys Ser Thr Cys Ile Tyr Gly Gly Ala Pro Lys Gly		195	200	205
	Pro Gln Ile Arg Asp Leu Glu Arg Gly Val Glu Ile Cys Ile Ala Thr		210	215	220
20	Pro Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Glu Cys Gly Lys Thr Asn Leu Arg		225	230	235
	Arg Thr Thr Tyr Leu Val Leu Asp Glu Ala Asp Arg Met Leu Asp Met		245	250	255
25	Gly Phe Glu Pro Gln Ile Arg Lys Ile Val Asp Gln Ile Arg Pro Asp		260	265	270
30	Arg Gln Thr Leu Met Trp Ser Ala Thr Trp Pro Lys Glu Val Arg Gln		275	280	285
35	Leu Ala Glu Asp Phe Leu Lys Asp Tyr Ile His Ile Asn Ile Gly Ala		290	295	300
	Leu Glu Leu Ser Ala Asn His Asn Ile Leu Gln Ile Val Asp Val Cys		305	310	315
40	His Asp Val Glu Lys Asp Glu Lys Leu Ile Arg Leu Met Glu Glu Ile		325	330	335
45	Met Ser Glu Lys Glu Asn Lys Thr Ile Val Phe Val Glu Thr Lys Arg		340	345	350
	Arg Cys Asp Glu Leu Thr Arg Lys Met Arg Arg Asp Gly Trp Pro Ala		355	360	365
50	Met Gly Ile His Gly Asp Lys Ser Gln Gln Glu Arg Asp Trp Val Leu		370	375	380
55	Asn Glu Phe Lys His Gly Lys Ala Pro Ile Leu Ile Ala Thr Asp Val		385	390	395
					400

EP 1 114 862 A2

5 Ala Ser Arg Gly Leu Asp Val Glu Asp Val Lys Phe Val Ile Asn Tyr
 405 410 415
 Asp Tyr Pro Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Ile His Arg Ile Gly Arg Thr
 420 425 430
 10 Ala Arg Ser Thr Lys Thr Gly Thr Ala Tyr Thr Phe Phe Thr Pro Asn
 435 440 445
 Asn Ile Lys Gln Val Ser Asp Leu Ile Ser Val Leu Arg Glu Ala Asn
 15 450 455 460
 Gln Ala Ile Asn Pro Lys Leu Leu Gln Leu Val Glu Asp Arg Gly Ser
 465 470 475 480
 20 Gly Arg Ser Arg Gly Arg Gly Gly Met Lys Asp Asp Arg Arg Asp Arg
 485 490 495
 Tyr Ser Ala Gly Lys Arg Gly Gly Phe Asn Thr Phe Arg Asp Arg Glu
 25 500 505 510
 Asn Tyr Asp Arg Gly Tyr Ser Asn Leu Leu Lys Arg Asp Phe Gly Ala
 515 520 525
 30 Lys Thr Gln Asn Gly Val Tyr Ser Ala Ala Asn Tyr Thr Asn Gly Ser
 530 535 540
 Phe Gly Ser Asn Phe Val Ser Ala Gly Ile Gln Thr Ser Phe Arg Thr
 35 545 550 555 560
 Gly Asn Pro Thr Gly Thr Tyr Gln Asn Gly Tyr Asp Ser Thr Gln Gln
 565 570 575
 40 Tyr Gly Ser Asn Val Ala Asn Met His Asn Gly Met Asn Gln Gln Ala
 580 585 590
 Tyr Ala Tyr Pro Val Pro Gln Pro Ala Pro Met Ile Gly Tyr Pro Met
 45 595 600 605
 Pro Thr Gly Tyr Ser Gln
 610
 50
 <210> 29
 <211> 614
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 5 <301> Ford, M. J.
 <302> Nuclear protein with sequence homology to translation
 initiation factor eIF-4A
 <303> Nature
 10 <304> 1988
 <305> 332
 <306> 736-738
 <313> 1 - 614
 15 <400> 29
 Met Ser Gly Tyr Ser Ser Asp Arg Asp Arg Gly Arg Asp Arg Gly Phe
 1 5 10 15
 20 Gly Ala Pro Arg Phe Gly Gly Ser Arg Ala Gly Pro Leu Ser Gly Lys
 20 25 30
 Lys Phe Gly Asn Pro Gly Glu Lys Leu Val Lys Lys Lys Trp Asn Leu
 35 40 45
 25 Asp Glu Leu Pro Lys Phe Glu Lys Asn Phe Tyr Gln Glu His Pro Asp
 50 55 60
 30 Leu Ala Arg Arg Thr Ala Gln Glu Val Glu Thr Tyr Arg Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 Glu Ile Thr Val Arg Gly His Asn Cys Pro Lys Pro Val Leu Asn Phe
 85 90 95
 35 Tyr Glu Ala Asn Phe Pro Ala Asn Val Met Asp Val Ile Ala Arg Gln
 100 105 110
 40 Asn Phe Thr Glu Pro Thr Ala Ile Gln Ala Gln Gly Trp Pro Val Ala
 115 120 125
 Leu Ser Gly Leu Asp Met Val Gly Val Ala Gln Thr Gly Ser Gly Lys
 130 135 140
 45 Thr Leu Ser Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile Asn His Gln Pro
 145 150 155 160
 50 Phe Leu Glu Arg Gly Asp Gly Pro Ile Cys Leu Val Leu Ala Pro Thr
 165 170 175
 Arg Glu Leu Ala Gln Gln Val Gln Gln Val Ala Ala Glu Tyr Cys Arg
 180 185 190
 55

EP 1 114 862 A2

	Ala Cys Arg Leu Lys Ser Thr Cys Ile Tyr Gly Gly Ala Pro Lys Gly	
	195	200 205
5	Pro Gln Ile Arg Asp Leu Glu Arg Gly Val Glu Ile Cys Ile Ala Thr	
	210	215 220
10	Pro Gly Arg Leu Ile Asp Phe Leu Glu Cys Gly Lys Thr Asn Leu Arg	
	225	230 235 240
	Arg Thr Thr Tyr Leu Val Leu Asp Glu Ala Asp Arg Met Leu Asp Met	
		245 250 255
15	Gly Phe Glu Pro Gln Ile Arg Lys Ile Val Asp Gln Ile Arg Pro Asp	
		260 265 270
20	Arg Gln Thr Leu Met Trp Ser Ala Thr Trp Pro Lys Glu Val Arg Gln	
		275 280 285
	Leu Ala Glu Asp Phe Leu Lys Asp Tyr Ile His Ile Asn Ile Gly Ala	
	290	295 300
25	Leu Glu Leu Ser Ala Asn His Asn Ile Leu Gln Ile Val Asp Val Cys	
	305	310 315 320
30	His Asp Val Glu Lys Asp Glu Lys Leu Ile Arg Leu Met Glu Glu Ile	
		325 330 335
	Met Ser Glu Lys Glu Asn Lys Thr Ile Val Phe Val Glu Thr Lys Arg	
		340 345 350
35	Arg Cys Asp Glu Leu Thr Arg Lys Met Arg Arg Asp Gly Trp Pro Ala	
	355	360 365
40	Met Gly Ile His Gly Asp Lys Ser Gln Gln Glu Arg Asp Trp Val Leu	
	370	375 380
	Asn Glu Phe Lys His Gly Lys Ala Pro Ile Leu Ile Ala Thr Asp Val	
	385	390 395 400
45	Ala Ser Arg Gly Leu Asp Val Glu Asp Val Lys Phe Val Ile Asn Tyr	
		405 410 415
50	Asp Tyr Pro Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Ile His Arg Ile Gly Arg Thr	
		420 425 430
	Ala Arg Ser Thr Lys Thr Gly Thr Ala Tyr Thr Phe Phe Thr Pro Asn	
55		435 440 445

EP 1 114 862 A2

Asn Ile Lys Gln Val Ser Asp Leu Ile Ser Val Leu Arg Glu Ala Asn
450 455 460

5 Gln Ala Ile Asn Pro Lys Leu Leu Gln Leu Val Glu Asp Arg Gly Ser
465 470 475 480

10 Gly Arg Ser Arg Gly Arg Gly Gly Met Lys Asp Asp Arg Arg Asp Arg
485 490 495

Tyr Ser Ala Gly Lys Arg Gly Gly Phe Asn Thr Phe Arg Asp Arg Glu
500 505 510

15 Asn Tyr Asp Arg Gly Tyr Ser Ser Leu Leu Lys Arg Asp Phe Gly Ala
515 520 525

20 Lys Thr Gln Asn Gly Val Tyr Ser Ala Ala Asn Tyr Thr Asn Gly Ser
530 535 540

Phe Gly Ser Asn Phe Val Ser Ala Gly Ile Gln Thr Ser Phe Arg Thr
545 550 555 560

25 Gly Asn Pro Thr Gly Thr Tyr Gln Asn Gly Tyr Asp Ser Thr Gln Gln
565 570 575

30 Tyr Gly Ser Asn Val Pro Asn Met His Asn Gly Met Asn Gln Gln Ala
580 585 590

Tyr Ala Tyr Pro Ala Thr Ala Ala Ala Pro Met Ile Gly Tyr Pro Met
595 600 605

35 Pro Thr Gly Tyr Ser Gln
610

40 <210> 30
<211> 615
<212> PRT
<213> Mus musculus

45 <400> 30
Met Ser Ser Tyr Ser Ser Asp Arg Asp Arg Gly Arg Asp Arg Gly Phe
1 5 10 15

50 Gly Ala Pro Arg Phe Gly Gly Ser Arg Thr Gly Pro Leu Ser Gly Lys
20 25 30

55 Lys Phe Gly Asn Pro Gly Glu Lys Leu Val Lys Lys Lys Trp Asn Leu
35 40 45

EP 1 114 862 A2

5	Asp	Glu	Leu	Pro	Lys	Phe	Glu	Lys	Asn	Phe	Tyr	Gln	Glu	His	Pro	Asp	50	55	60	
	Leu	Ala	Arg	Arg	Thr	Ala	Gln	Glu	Val	Asp	Thr	Tyr	Arg	Arg	Ser	Lys	65	70	75	80
10	Glu	Ile	Thr	Val	Arg	Gly	His	Asn	Cys	Pro	Lys	Pro	Val	Leu	Asn	Phe	85	90	95	
	Tyr	Glu	Ala	Asn	Phe	Pro	Ala	Asn	Val	Met	Asp	Val	Ile	Ala	Arg	Gln	100	105	110	
15	Asn	Phe	Thr	Glu	Pro	Thr	Ala	Ile	Gln	Ala	Gln	Gly	Trp	Pro	Val	Ala	115	120	125	
20	Leu	Ser	Gly	Leu	Asp	Met	Val	Gly	Val	Ala	Gln	Thr	Gly	Ser	Gly	Lys	130	135	140	
	Thr	Leu	Ser	Tyr	Leu	Leu	Pro	Ala	Ile	Val	His	Ile	Asn	His	Gln	Pro	145	150	155	160
25	Phe	Leu	Glu	Arg	Gly	Asp	Gly	Pro	Ile	Cys	Leu	Val	Leu	Ala	Pro	Thr	165	170	175	
30	Arg	Glu	Leu	Ala	Gln	Gln	Val	Gln	Gln	Val	Ala	Ala	Glu	Tyr	Cys	Arg	180	185	190	
	Ala	Cys	Arg	Leu	Lys	Ser	Thr	Cys	Ile	Tyr	Gly	Gly	Ala	Pro	Lys	Gly	195	200	205	
35	Pro	Gln	Ile	Arg	Asp	Leu	Glu	Arg	Gly	Val	Glu	Ile	Cys	Ile	Ala	Thr	210	215	220	
40	Pro	Gly	Arg	Leu	Ile	Asp	Phe	Leu	Glu	Cys	Gly	Lys	Thr	Asn	Leu	Arg	225	230	235	240
	Arg	Thr	Thr	Tyr	Leu	Val	Leu	Asp	Glu	Ala	Asp	Arg	Met	Leu	Asp	Met	245	250	255	
45	Gly	Phe	Glu	Pro	Gln	Ile	Arg	Lys	Ile	Val	Asp	Gln	Ile	Arg	Pro	Asp	260	265	270	
50	Arg	Gln	Thr	Leu	Met	Trp	Ser	Ala	Thr	Trp	Pro	Lys	Glu	Val	Arg	Gln	275	280	285	
	Leu	Ala	Glu	Asp	Phe	Leu	Lys	Asp	Tyr	Ile	His	Ile	Asn	Ile	Gly	Ala	290	295	300	

EP 1 114 862 A2

5	Leu Glu Leu Ser Ala Asn His Asn Ile Leu Gln Ile Val Asp Val Cys			
	305	310	315	320
	His Asp Val Glu Lys Asp Glu Lys Leu Ile Arg Leu Met Glu Glu Ile			
		325	330	335
10	Met Ser Glu Lys Glu Asn Lys Thr Ile Val Phe Val Glu Thr Lys Arg			
		340	345	350
	Arg Cys Asp Glu Leu Thr Arg Lys Met Arg Arg Asp Gly Trp Pro Ala			
15		355	360	365
	Met Gly Ile His Gly Asp Lys Ser Gln Gln Glu Arg Asp Trp Val Leu			
		370	375	380
20	Asn Glu Phe Lys His Gly Lys Ala Pro Ile Leu Ile Ala Thr Asp Val			
	385	390	395	400
	Ala Ser Arg Gly Leu Asp Val Glu Asp Val Lys Phe Val Ile Asn Tyr			
25		405	410	415
	Asp Tyr Pro Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Ile His Arg Ile Gly Arg Thr			
		420	425	430
30	Ala Arg Ser Thr Lys Thr Gly Thr Ala Tyr Thr Phe Phe Thr Pro Asn			
		435	440	445
	Asn Ile Lys Gln Val Ser Asp Leu Ile Ser Val Leu Arg Glu Ala Asn			
35		450	455	460
	Gln Ala Ile Asn Pro Lys Leu Leu Gln Leu Val Glu Asp Arg Gly Ser			
	465	470	475	480
40	Gly Arg Ser Arg Gly Arg Gly Gly Met Lys Asp Asp Arg Arg Asp Arg			
		485	490	495
	Tyr Ser Ala Gly Lys Arg Gly Gly Phe Asn Thr Phe Arg Asp Arg Glu			
45		500	505	510
	Asn Tyr Asp Arg Gly Tyr Ser Asn Leu Leu Lys Arg Asp Phe Gly Ala			
		515	520	525
50	Lys Thr Gln Asn Gly Val Tyr Ser Ala Ala Asn Tyr Thr Asn Gly Ser			
		530	535	540
	Phe Gly Ser Asn Phe Val Ser Ala Gly Ile Gln Thr Ser Phe Arg Thr			
55		545	550	555
				560

EP 1 114 862 A2

5 Gly Asn Pro Thr Gly Thr Tyr Gln Asn Gly Tyr Asp Ser Thr Gln Gln
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Asn Val Ala Asn Met His Asn Gly Met Asn Gln Gln Ala
 580 585 590
 10 Tyr Ala Tyr Pro Ala Thr Ala Ala Ala Pro Met Ile Gly Tyr Pro
 595 600 605
 15 Met Pro Thr Gly Tyr Ser Gln
 610 615
 <210> 31
 20 <211> 167
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 25 <300>
 <301> Aoki, N.
 <302> Anagen-specific protein mKAP13
 30 <400> 31
 Met Ser Cys Asn Ser Cys Ser Gly Thr Phe Ser Gln Ser Phe Gly Gly
 1 5 10 15
 35 Gln Leu Gln Tyr Pro Ile Ser Ser Cys Gly Ser Ser Tyr Pro Asn Asn
 20 25 30
 Val Phe Tyr Ser Thr Asp Leu Gln Thr Pro Ile Thr His Gln Leu Gly
 35 40 45
 40 Ser Ser Leu His Ser Gly Cys Gln Glu Thr Phe Cys Glu Pro Thr Asn
 50 55 60
 45 Cys Gln Thr Ala Tyr Val Val Ser Arg Pro Cys Gln Arg Pro Phe Tyr
 65 70 75 80
 Ser Gln Arg Ile Arg Gly Pro Cys Arg Pro Cys Gln Ser Thr Phe Ser
 85 90 95
 50 Gly Ser Leu Gly Phe Gly Ser Arg Gly Phe Gln Ser Phe Gly Cys Gly
 100 105 110
 55 Tyr Pro Ser Gln Gly Phe Gly Ser His Gly Phe Gln Ser Val Gly Cys
 115 120 125

EP 1 114 862 A2

Gly Thr Pro Thr Phe Ser Ser Leu Asn Cys Gly Ser Ser Phe Tyr Arg
130 135 140

5 Pro Thr Cys Phe Ser Thr Lys Ser Cys Gln Ser Val Ser Tyr Gln Pro
145 150 155 160

10 Thr Cys Gly Thr Gly Phe Phe
165

<210> 32
15 <211> 150
<212> PRT
<213> Mus musculus

<300>
20 <301> Kuhn, F.
<302> Pmg1 and Pmg2 constitute a novel family of KAP genes
differentially expressed during skin and mammary gland
development
25 <303> Mech. Dev.
<304> 1999
<313> 1 - 150

<400> 32
30 Met Ser Tyr Thr Cys Asn Ser Gly Asn Tyr Ser Ser Gln Ser Phe Gly
1 5 10 15

Gly Phe Leu Arg Gln Pro Val Ser Thr Tyr Asn Ser Phe Tyr Pro Thr
35 20 25 30

Ser Asn Val Val Tyr Ser Pro Lys Asn Phe Gln Leu Gly Ser Ser Phe
35 40 45

40 Tyr Asn Gly Gln Gln Glu Thr Phe Ser Glu Pro Leu Glu Gly His Leu
50 55 60

Pro Cys Val Gly Ser Ala Ser Phe His Thr Ser Cys Phe Arg Pro Lys
45 65 70 75 80

Gln Tyr Phe Ser Ser Pro Cys Gln Gly Gly Phe Thr Gly Ser Phe Gly
85 90 95

50 Tyr Gly Asn Thr Gly Phe Gly Ala Phe Gly Phe Gly Ser Ser Gly Ile
100 105 110

Arg Ser Gln Gly Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Arg Pro Gly Tyr Phe Ser
55 115 120 125

EP 1 114 862 A2

Ser Lys Ser Ile Gln Ser Ser Tyr Tyr Gln Pro Gly Tyr Ser Ser Gly
 130 135 140
 5
 Phe Cys Gly Ser Asn Phe
 145 150
 10
 <210> 33
 <211> 469
 <212> PRT
 15 <213> Mus musculus
 <300>
 <301> Shibahara, K.
 20 <302> Isolation of a novel gene MA-3 that is induced upon
 programmed cell death
 <303> Gene
 <304> 1995
 <305> 166
 25 <306> 297-301
 <313> 1 - 469
 <400> 33
 30 Met Asp Ile Glu Asn Glu Gln Thr Leu Asn Val Asn Pro Thr Asp Pro
 1 5 10 15
 Asp Asn Leu Ser Asp Ser Leu Phe Ser Gly Asp Glu Glu Asn Ala Gly
 20 25 30
 35 Thr Glu Glu Ile Lys Asn Glu Ile Asn Gly Asn Trp Ile Ser Ala Ser
 35 40 45
 40 Thr Ile Asn Glu Ala Arg Ile Asn Ala Lys Ala Lys Arg Arg Leu Arg
 50 55 60
 Lys Asn Ser Ser Arg Asp Ser Gly Arg Gly Asp Ser Val Ser Asp Asn
 65 70 75 80
 45 Gly Ser Glu Ala Val Arg Ser Gly Val Ala Val Pro Thr Ser Pro Lys
 85 90 95
 50 Gly Arg Leu Leu Asp Arg Arg Ser Arg Ser Gly Lys Gly Arg Gly Leu
 100 105 110
 Pro Lys Lys Gly Gly Ala Gly Gly Lys Gly Val Trp Gly Thr Pro Gly
 115 120 125
 55

EP 1 114 862 A2

	Gln Val Tyr Asp Val Glu Glu Val Asp Val Lys Asp Pro Asn Tyr Asp	
	130	135 140
5	Asp Asp Gln Glu Asn Cys Val Tyr Glu Thr Val Val Leu Pro Leu Asp	
	145	150 155 160
10	Glu Thr Ala Phe Glu Lys Thr Leu Thr Pro Ile Ile Gln Glu Tyr Phe	
		165 170 175
	Glu His Gly Asp Thr Asn Glu Val Ala Glu Met Leu Arg Asp Leu Asn	
		180 185 190
15	Leu Gly Glu Met Lys Ser Gly Val Pro Val Leu Ala Val Ser Leu Ala	
	195	200 205
20	Leu Glu Gly Lys Ala Ser His Arg Glu Met Thr Ser Lys Leu Leu Ser	
	210	215 220
	Asp Leu Cys Gly Thr Val Met Ser Thr Asn Asp Val Glu Lys Ser Phe	
25	225	230 235 240
	Asp Lys Leu Leu Lys Asp Leu Pro Glu Leu Ala Leu Asp Thr Pro Arg	
		245 250 255
30	Ala Pro Gln Leu Val Gly Gln Phe Ile Ala Arg Ala Val Gly Asp Gly	
		260 265 270
	Ile Leu Cys Asn Thr Tyr Ile Asp Ser Tyr Lys Gly Thr Val Asp Cys	
35	275	280 285
	Val Gln Ala Arg Ala Ala Leu Asp Lys Ala Thr Val Leu Leu Ser Met	
	290	295 300
40	Ser Lys Gly Gly Lys Arg Lys Asp Ser Val Trp Gly Ser Gly Gly Gly	
	305	310 315 320
	Gln Gln Pro Val Asn His Leu Val Lys Glu Ile Asp Met Leu Leu Lys	
45		325 330 335
	Glu Tyr Leu Leu Ser Gly Asp Ile Ser Glu Ala Glu His Cys Leu Lys	
		340 345 350
50	Glu Leu Glu Val Pro His Phe His His Glu Leu Val Tyr Glu Ala Ile	
		355 360 365
	Val Met Val Leu Glu Ser Thr Gly Glu Ser Ala Phe Lys Met Ile Leu	
55		370 375 380

EP 1 114 862 A2

Asp Leu Leu Lys Ser Leu Trp Lys Ser Ser Thr Ile Thr Ile Asp Gln
 385 390 395 400
 5
 Met Lys Arg Gly Tyr Glu Arg Ile Tyr Asn Glu Ile Pro Asp Ile Asn
 405 410 415
 10
 Leu Asp Val Pro His Ser Tyr Ser Val Leu Glu Arg Phe Val Glu Glu
 420 425 430
 Cys Phe Gln Ala Gly Ile Ile Ser Lys Gln Leu Arg Asp Leu Cys Pro
 435 440 445
 15
 Ser Arg Gly Arg Lys Arg Phe Val Ser Glu Gly Asp Gly Gly Arg Leu
 450 455 460
 20
 Lys Pro Glu Ser Tyr
 465
 25
 <210> 34
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30
 <400> 34
 Met Thr Lys Tyr Pro Asp Asn Leu Ser Asp Ser Leu Phe Ser Gly Asp
 1 5 10 15
 35
 Glu Glu Asn Ala Gly Thr Glu Glu Val Lys Asn Glu Ile Asn Gly Asn
 20 25 30
 Trp Ile Ser Ala Ser Ser Ile Asn Glu Ala Arg Ile Asn Ala Lys Ala
 35 40 45
 40
 Lys Arg Arg Leu Arg Lys Asn Ser Ser Arg Asp Ser Gly Arg Gly Asp
 50 55 60
 45
 Ser Val Ser Glu Ser Gly Ser Asp Ala Leu Arg Ser Gly Leu Thr Val
 65 70 75 80
 Pro Thr Ser Pro Lys Gly Arg Leu Leu Asp Arg Arg Ser Arg Ser Gly
 85 90 95
 50
 Lys Gly Arg Gly Leu Pro Lys Lys Gly Gly Ala Gly Gly Lys Gly Val
 100 105 110
 55
 Trp Gly Thr Pro Gly Gln Val Tyr Asp Val Glu Glu Val Asp Val Lys
 115 120 125

EP 1 114 862 A2

5	Asp Pro Asn Tyr Asp Asp Asp Gln Glu Asn Cys Val Tyr Glu Thr Val	130	135	140
	Val Leu Pro Leu Asp Glu Arg Ala Phe Glu Lys Thr Leu Thr Pro Ile	145	150	155
10	Ile Gln Glu Tyr Phe Glu His Gly Asp Thr Asn Glu Val Ala Glu Met	165	170	175
	Leu Arg Asp Leu Asn Leu Gly Glu Met Lys Ser Gly Val Pro Val Leu	180	185	190
	Ala Val Ser Leu Ala Leu Glu Gly Lys Ala Ser His Arg Glu Met Thr	195	200	205
20	Thr Lys Leu Leu Ser Asp Leu Cys Gly Thr Val Met Ser Thr Thr Asp	210	215	220
	Val Glu Lys Ser Phe Asp Lys Leu Leu Lys Asp Leu Pro Glu Leu Ala	225	230	235
25	Leu Asp Thr Pro Arg Ala Pro Gln Leu Val Gly Gln Phe Ile Ala Arg	245	250	255
30	Ala Val Gly Asp Gly Ile Leu Cys Asn Thr Tyr Ile Asp Ser Tyr Lys	260	265	270
	Gly Thr Val Asp Cys Val Gln Ala Arg Ala Ala Leu Asp Lys Ala Thr	275	280	285
35	Val Leu Leu Ser Met Ser Lys Gly Gly Lys Arg Lys Asp Ser Val Trp	290	295	300
40	Gly Ser Gly Gly Gly Gln Gln Ser Val Asn His Leu Val Lys Glu Ile	305	310	315
	Asp Met Leu Leu Lys Glu Tyr Leu Leu Ser Gly Asp Ile Ser Glu Ala	325	330	335
45	Glu His Cys Leu Lys Glu Leu Glu Val Pro His Phe His His Glu Leu	340	345	350
50	Val Tyr Glu Ala Ile Ile Met Val Leu Glu Ser Thr Gly Glu Ser Thr	355	360	365
55	Phe Lys Met Ile Leu Asp Leu Leu Lys Ser Leu Trp Lys Ser Ser Thr	370	375	380

EP 1 114 862 A2

5 Ile Thr Val Asp Gln Met Lys Arg Gly Tyr Glu Arg Ile Tyr Asn Glu
 385 390 395 400
 Ile Pro Asp Ile Asn Leu Asp Val Pro His Ser Tyr Ser Val Leu Glu
 405 410 415
 10 Arg Phe Val Glu Glu Cys Phe Gln Ala Gly Ile Ile Ser Lys Gln Leu
 420 425 430
 Arg Asp Leu Cys Pro Ser Arg Gly Arg Lys Arg Phe Val Ser Glu Gly
 15 435 440 445
 Asp Gly Gly Arg Leu Lys Pro Glu Ser Tyr
 450 455
 20
 <210> 35
 <211> 171
 <212> PRT
 25 <213> Mus musculus
 <300>
 <301> Suk, K.
 30 <302> Enhancement of B-cell translocation gene-1 expresion by
 prostaglandin E2 in macrophages and the relationship to
 proliferation
 <303> Immunology
 <304> 1997
 35 <305> 91
 <306> 121-129
 <313> 1 - 171
 40 <400> 35
 Met His Pro Phe Tyr Thr Arg Ala Ala Thr Met Ile Gly Glu Ile Ala
 1 5 10 15
 Ala Ala Val Ser Phe Ile Ser Lys Phe Leu Arg Thr Lys Gly Leu Thr
 45 20 25 30
 Ser Glu Arg Gln Leu Gln Thr Phe Ser Gln Ser Leu Gln Glu Leu Leu
 35 40 45
 50 Ala Glu His Tyr Lys His His Trp Phe Pro Glu Lys Pro Cys Lys Gly
 50 55 60
 Ser Gly Tyr Arg Cys Ile Arg Ile Asn His Lys Met Asp Pro Leu Ile
 55 65 70 75 80

EP 1 114 862 A2

5 Gly Gln Ala Ala Gln Arg Ile Gly Leu Ser Ser Gln Glu Leu Phe Arg
 85 90 95
 Leu Leu Pro Ser Glu Leu Thr Leu Trp Val Asp Pro Tyr Glu Val Ser
 100 105 110
 10 Tyr Arg Ile Gly Glu Asp Gly Ser Ile Cys Val Leu Tyr Glu Ala Ser
 115 120 125
 Pro Ala Gly Gly Ser Thr Gln Asn Ser Thr Asn Val Gln Met Val Asp
 15 130 135 140
 Ser Arg Ile Ser Cys Lys Glu Glu Leu Leu Leu Gly Arg Thr Ser Pro
 145 150 155 160
 20 Ser Lys Asn Tyr Asn Met Met Thr Val Ser Gly
 165 170
 25 <210> 36
 <211> 171
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 36
 Met His Pro Phe Tyr Thr Arg Ala Ala Thr Met Ile Gly Glu Ile Ala
 1 5 10 15
 35 Ala Ala Val Ser Phe Ile Ser Lys Phe Leu Arg Thr Lys Gly Leu Thr
 20 25 30
 Ser Glu Arg Gln Leu Gln Thr Phe Ser Gln Ser Leu Gln Glu Leu Leu
 40 35 40 45
 Ala Glu His Tyr Lys His His Trp Phe Pro Glu Lys Pro Cys Lys Gly
 50 55 60
 45 Ser Gly Tyr Arg Cys Ile Arg Ile Asn His Lys Met Asp Pro Leu Ile
 65 70 75 80
 Gly Gln Ala Ala Gln Arg Ile Gly Leu Ser Ser Gln Glu Leu Phe Arg
 50 85 90 95
 Leu Leu Pro Ser Glu Leu Thr Leu Trp Val Asp Pro Tyr Glu Val Ser
 100 105 110
 55 Tyr Arg Ile Gly Glu Asp Gly Ser Ile Cys Val Leu Tyr Glu Ala Ser

EP 1 114 862 A2

	115	120	125
5	Pro Ala Gly Gly Ser Thr Gln Asn Ser Thr Asn Val Gln Met Val Asp		
	130	135	140
	Ser Arg Ile Ser Cys Lys Glu Glu Leu Leu Leu Gly Arg Thr Ser Pro		
10	145	150	155 160
	Ser Lys Asn Tyr Asn Met Met Thr Val Ser Gly		
	165	170	
15	<210> 37		
	<211> 226		
	<212> PRT		
20	<213> Mus musculus		
	<300>		
	<301> Rubinstein, E.		
25	<302> Molecular cloning of the mouse equivalent of CD9		
	<303> Thromb. Res.		
	<304> 1993		
	<305> 71		
	<306> 377-383		
30	<313> 1 - 226		
	<400> 37		
35	Met Pro Val Lys Gly Gly Ser Lys Cys Ile Lys Tyr Leu Leu Phe Gly		
	1 5 10 15		
	Phe Asn Phe Ile Phe Trp Leu Ala Gly Ile Ala Val Leu Ala Ile Gly		
	20 25 30		
40	Leu Trp Leu Arg Phe Asp Ser Gln Thr Lys Ser Ile Phe Glu Gln Glu		
	35 40 45		
45	Asn Asn His Ser Ser Phe Tyr Thr Gly Val Tyr Ile Leu Ile Gly Ala		
	50 55 60		
	Gly Ala Leu Met Met Leu Val Gly Phe Leu Gly Cys Cys Gly Ala Val		
	65 70 75 80		
50	Gln Glu Ser Gln Cys Met Leu Gly Leu Phe Phe Gly Phe Leu Leu Val		
	85 90 95		
55	Ile Phe Ala Ile Glu Ile Ala Ala Ala Val Trp Gly Tyr Thr His Lys		
	100 105 110		

EP 1 114 862 A2

Asp Glu Val Ile Lys Glu Leu Gln Glu Phe Tyr Lys Asp Thr Tyr Gln
 115 120 125
 5
 Lys Leu Arg Ser Lys Asp Glu Pro Gln Arg Glu Thr Leu Lys Ala Ile
 130 135 140
 10
 His Met Ala Leu Asp Cys Cys Gly Ile Ala Gly Pro Leu Glu Gln Phe
 145 150 155 160
 Ile Ser Asp Thr Cys Pro Lys Lys Gln Leu Leu Glu Ser Phe Gln Val
 165 170 175
 15
 Lys Pro Cys Pro Glu Ala Ile Ser Glu Val Phe Asn Asn Lys Phe His
 180 185 190
 20
 Ile Ile Gly Ala Val Gly Ile Gly Ile Ala Val Val Met Ile Phe Gly
 195 200 205
 Met Ile Phe Ser Met Ile Leu Cys Cys Ala Ile Arg Arg Ser Arg Glu
 210 215 220
 25
 Met Val
 225
 30
 <210> 38
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <301> Higashihara, M.
 <302> Purification and partial characterization of CD9
 40 antigen of human platelets
 <303> FEBS Lett.
 <304> 1990
 <305> 264(2)
 <306> 270-274
 45 <313> 1 - 228
 <400> 38
 Met Pro Val Lys Gly Gly Thr Lys Cys Ile Lys Tyr Leu Leu Phe Gly
 50 1 5 10 15
 Phe Asn Phe Ile Phe Trp Leu Ala Gly Ile Ala Val Leu Ala Ile Gly
 20 25 30
 55
 Leu Trp Leu Arg Phe Asp Ser Gln Thr Lys Ser Ile Phe Glu Gln Glu

EP 1 114 862 A2

35 40 45

5 Thr Asn Asn Asn Asn Ser Ser Phe Tyr Thr Gly Val Tyr Ile Leu Ile
50 55 60

Gly Ala Gly Ala Leu Met Met Leu Val Gly Phe Leu Gly Cys Cys Gly
65 70 75 80

10 Ala Val Gln Glu Ser Gln Cys Met Leu Gly Leu Phe Phe Gly Phe Leu
85 90 95

15 Leu Val Ile Phe Ala Ile Glu Ile Ala Ala Ala Ile Trp Gly Tyr Ser
100 105 110

His Lys Asp Glu Val Ile Lys Glu Val Gln Glu Phe Tyr Lys Asp Thr
115 120 125

20 Tyr Asn Lys Leu Lys Thr Lys Asp Glu Pro Gln Arg Glu Thr Leu Lys
130 135 140

25 Ala Ile His Tyr Ala Leu Asn Cys Cys Gly Leu Ala Gly Gly Val Glu
145 150 155 160

Gln Phe Ile Ser Asp Ile Cys Pro Lys Lys Asp Val Leu Glu Thr Phe
165 170 175

30 Thr Val Lys Ser Cys Pro Asp Ala Ile Lys Glu Val Phe Asp Asn Lys
180 185 190

35 Phe His Ile Ile Gly Ala Val Gly Ile Gly Ile Ala Val Val Met Ile
195 200 205

Phe Gly Met Ile Phe Ser Met Ile Leu Cys Cys Ala Ile Arg Arg Asn
210 215 220

40 Arg Glu Met Val
225

45

<210> 39
<211> 358
<212> PRT

50 <213> Mus musculus

<300>
<301> Kaestner, K. H.
<302> Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1
55 preadipocytes. A second differentially expressed gene

EP 1 114 862 A2

encoding stearoyl-CoA

<303> J. Biol. Chem.

5 <304> 1989

<305> 264

<306> 14755-14761

<313> 1 - 358

10 <400> 39

Met Pro Ala His Ile Leu Gln Glu Ile Ser Gly Ala Tyr Ser Ala Thr

1 5 10 15

15 Thr Thr Ile Thr Ala Pro Pro Ser Gly Gly Gln Gln Asn Gly Gly Glu

20 25 30

Lys Phe Glu Lys Ser Ser His His Trp Gly Ala Asp Val Arg Pro Glu

20 35 40 45

Leu Lys Asp Asp Leu Tyr Asp Pro Thr Tyr Gln Asp Asp Glu Gly Pro

50 55 60

25 Pro Pro Lys Leu Glu Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Leu Met Ala Leu

65 70 75 80

Leu His Leu Gly Ala Leu Tyr Gly Ile Thr Leu Val Pro Ser Cys Lys

30 85 90 95

Leu Tyr Thr Cys Leu Phe Ala Tyr Leu Tyr Tyr Val Ile Ser Ala Leu

100 105 110

35 Gly Ile Thr Ala Gly Ala His Arg Leu Trp Ser His Arg Thr Tyr Lys

115 120 125

Ala Arg Leu Pro Leu Arg Leu Phe Leu Ile Ile Ala Asn Thr Met Ala

40 130 135 140

Phe Gln Asn Asp Val Tyr Glu Trp Ala Arg Asp His Arg Ala His His

145 150 155 160

45 Lys Phe Ser Glu Thr His Ala Asp Pro His Asn Ser Arg Arg Gly Phe

165 170 175

Phe Phe Ser His Val Gly Trp Leu Leu Val Arg Lys His Pro Ala Val

50 180 185 190

Lys Glu Lys Gly Gly Lys Leu Asp Met Ser Asp Leu Lys Ala Glu Lys

195 200 205

55 Leu Val Met Phe Gln Arg Arg Tyr Tyr Lys Pro Asp Leu Leu Leu Met

EP 1 114 862 A2

	210	215	220
5	Cys Phe Val Leu Pro Thr	Leu Val Pro Trp Tyr Cys Trp Gly Glu Thr	
	225	230	235 240
	Phe Val Asn Ser Leu Cys Val Ser Thr Phe Leu Arg Tyr Ala Val Val		
		245	250 255
10	Leu Asn Ala Thr Trp Leu Val Asn Ser Ala Ala His Leu Tyr Gly Tyr		
		260	265 270
15	Arg Pro Tyr Asp Lys Asn Ile Ser Ser Arg Glu Asn Ile Leu Val Ser		
		275	280 285
	Met Gly Ala Val Gly Glu Arg Phe His Asn Tyr His His Ala Phe Pro		
		290	295 300
20	Tyr Asp Tyr Ser Ala Ser Glu Tyr Arg Trp His Ile Asn Phe Thr Thr		
		305	310 315 320
25	Phe Phe Ile Asp Cys Met Ala Leu Leu Gly Leu Ala Tyr Asp Arg Lys		
		325	330 335
	Arg Val Ser Arg Ala Ala Val Leu Ala Arg Ile Lys Arg Thr Gly Asp		
		340	345 350
30	Gly Ser Cys Lys Ser Gly		
		355	
35	<210> 40		
	<211> 359		
	<212> PRT		
40	<213> Homo sapiens		
	<300>		
	<301> Zhang, L.		
45	<302> Human stearyl-CoA desaturase: alternative transcripts generated from a single gene by usage of tandem polyadenylation sites		
	<303> Biochem. J.		
	<304> 1999		
50	<305> 340		
	<306> 255-264		
	<313> 1 - 359		
55	<400> 40		
	Met Pro Ala His Leu Leu Gln Asp Asp Ile Ser Ser Ser Tyr Thr Thr		

EP 1 114 862 A2

	1	5	10	15
5	Thr Thr Thr Ile Thr Ala Pro Pro Ser Arg Val Leu Gln Asn Gly Gly	20	25	30
	Asp Lys Leu Glu Thr Met Pro Leu Tyr Leu Glu Asp Asp Ile Arg Pro	35	40	45
10	Asp Ile Lys Asp Asp Ile Tyr Asp Pro Thr Tyr Lys Asp Lys Glu Gly	50	55	60
15	Pro Ser Pro Lys Val Glu Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Leu Met Ser	65	70	80
	Leu Leu His Leu Gly Ala Leu Tyr Gly Ile Thr Leu Ile Pro Thr Cys	85	90	95
20	Lys Phe Tyr Thr Trp Leu Trp Gly Val Phe Tyr Tyr Phe Val Ser Ala	100	105	110
25	Leu Gly Ile Thr Ala Gly Ala His Arg Leu Trp Ser His Arg Ser Tyr	115	120	125
	Lys Ala Arg Leu Pro Leu Arg Leu Phe Leu Ile Ile Ala Asn Thr Met	130	135	140
30	Ala Phe Gln Asn Asp Val Tyr Glu Trp Ala Arg Asp His Arg Ala His	145	150	160
35	His Lys Phe Ser Glu Thr His Ala Asp Pro His Asn Ser Arg Arg Gly	165	170	175
	Phe Phe Phe Ser His Val Gly Trp Leu Leu Val Arg Lys His Pro Ala	180	185	190
40	Val Lys Glu Lys Gly Ser Thr Leu Asp Leu Ser Asp Leu Glu Ala Glu	195	200	205
45	Lys Leu Val Met Phe Gln Arg Arg Tyr Tyr Lys Pro Gly Leu Leu Leu	210	215	220
	Met Cys Phe Ile Leu Pro Thr Leu Val Pro Trp Tyr Phe Trp Gly Glu	225	230	240
50	Thr Phe Gln Asn Ser Val Phe Val Ala Thr Phe Leu Arg Tyr Ala Val	245	250	255
55	Val Leu Asn Ala Thr Trp Leu Val Asn Ser Ala Ala His Leu Phe Gly			

EP 1 114 862 A2

	260	265	270
5	Tyr Arg Pro Tyr Asp Lys Asn Ile Ser Pro Arg Glu Asn Ile Leu Val		
	275	280	285
	Ser Leu Gly Ala Val Gly Glu Gly Phe His Asn Tyr His His Ser Phe		
	290	295	300
10	Pro Tyr Asp Tyr Ser Ala Ser Glu Tyr Arg Trp His Ile Asn Phe Thr		
	305	310	315 320
15	Thr Phe Phe Ile Asp Cys Met Ala Ala Leu Gly Leu Ala Tyr Asp Arg		
	325	330	335
	Lys Lys Val Ser Lys Ala Ala Ile Leu Ala Arg Ile Lys Arg Thr Gly		
	340	345	350
20	Asp Gly Asn Tyr Lys Ser Gly		
	355		
25	<210> 41		
	<211> 198		
	<212> PRT		
30	<213> Mus musculus		
	<300>		
	<301> Tsuzuki, S.		
35	<302> Molecular cloning, enomic organisation, promoter		
	activity, and tissue-specific expression of the mouse		
	ryudocan gene		
	<303> J. Biochem.		
	<304> 1997		
40	<305> 122		
	<306> 17-24		
	<313> 1 - 198		
	<400> 41		
45	Met Ala Pro Ala Cys Leu Leu Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gly		
	1 5 10 15		
	Gly Phe Pro Leu Val Pro Gly Glu Ser Ile Arg Glu Thr Glu Val Ile		
50	20 25 30		
	Asp Pro Gln Asp Leu Leu Glu Gly Arg Tyr Phe Ser Gly Ala Leu Pro		
	35 40 45		
55	Asp Asp Glu Asp Ala Gly Gly Ser Asp Asp Phe Glu Leu Ser Gly Ser		

EP 1 114 862 A2

	50	55	60
5	Gly Asp Leu Asp Asp Thr Glu Glu Pro Arg Pro Phe Pro Glu Val Ile		
	65	70	75 80
	Glu Pro Leu Val Pro Leu Asp Asn His Ile Pro Glu Asn Ala Gln Pro		
10		85	90 95
	Gly Ile Arg Val Pro Ser Glu Pro Lys Glu Leu Glu Glu Asn Glu Val		
	100	105	110
15	Ile Pro Lys Arg Ala Pro Ser Asp Val Gly Asp Asp Met Ser Asn Lys		
	115	120	125
	Val Ser Met Ser Ser Thr Ala Gln Gly Ser Asn Ile Phe Glu Arg Thr		
20	130	135	140
	Glu Val Leu Ala Ala Leu Ile Val Gly Gly Val Val Gly Ile Leu Phe		
	145	150	155 160
25	Ala Val Phe Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp		
	165	170	175
	Glu Gly Ser Tyr Asp Leu Gly Lys Lys Pro Ile Tyr Lys Lys Ala Pro		
30	180	185	190
	Thr Asn Glu Phe Tyr Ala		
	195		
35			
	<210> 42		
	<211> 198		
	<212> PRT		
40	<213> Homo sapiens		
	<300>		
	<301> Kojima, T.		
45	<302> Human ryudocan core protein: molecular cloning and characterization of the cDNA, and chromosomal localization of the gene		
	<303> Biochem. Biophys. Res. Commun.		
	<304> 1993		
50	<305> 190		
	<306> 814-822		
	<313> 1 - 198		
55	<400> 42		
	Met Ala Pro Ala Arg Leu Phe Ala Leu Leu Leu Phe Phe Val Gly Gly		

EP 1 114 862 A2

	1	5	10	15
5	Val Ala Glu Ser Ile Arg Glu Thr Glu Val Ile Asp Pro Gln Asp Leu	20	25	30
	Leu Glu Gly Arg Tyr Phe Ser Gly Ala Leu Pro Asp Asp Glu Asp Val	35	40	45
10	Val Gly Pro Gly Gln Glu Ser Asp Asp Phe Glu Leu Ser Gly Ser Gly	50	55	60
15	Asp Leu Asp Asp Leu Glu Asp Ser Met Ile Gly Pro Glu Val Val His	65	70	75
	Pro Leu Val Pro Leu Asp Asn His Ile Pro Glu Arg Ala Gly Ser Gly	85	90	95
20	Ser Gln Val Pro Thr Glu Pro Lys Lys Leu Glu Glu Asn Glu Val Ile	100	105	110
25	Pro Lys Arg Ile Ser Pro Val Glu Glu Ser Glu Asp Val Ser Asn Lys	115	120	125
30	Val Ser Met Ser Ser Thr Val Gln Gly Ser Asn Ile Phe Glu Arg Thr	130	135	140
	Glu Val Leu Ala Ala Leu Ile Val Gly Gly Ile Val Gly Ile Leu Phe	145	150	155
35	Ala Val Phe Leu Ile Leu Leu Leu Met Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp	165	170	175
40	Glu Gly Ser Tyr Asp Leu Gly Lys Lys Pro Ile Tyr Lys Lys Ala Pro	180	185	190
	Thr Asn Glu Phe Tyr Ala	195		
45	<210> 43			
	<211> 706			
	<212> PRT			
50	<213> Mus musculus			
	<300>			
	<301> Nielsen, A. L.			
55	<302> Murine helix-loop-helix transcriptional activator			
	proteins to the E-box motif of the Akv murine leukemia			

EP 1 114 862 A2

virus enhancer identified by cDNA cloning

<303> Mol. Cell. Biol.

<304> 1992

<305> 12

<306> 3449-3459

<313> 1 - 706

<400> 43

Met Asn Pro Gln Gln Gln Arg Met Ala Ala Ile Gly Thr Asp Lys Glu

1 5 10 15

Leu Ser Asp Leu Leu Asp Phe Ser Ala Met Phe Ser Pro Pro Val Asn

20 25 30

Ser Gly Lys Thr Arg Pro Thr Thr Leu Gly Ser Ser Gln Phe Ser Gly

35 40 45

Ser Gly Met Asp Glu Arg Gly Gly Thr Thr Ser Trp Gly Thr Ser Gly

50 55 60

Gln Pro Ser Pro Ser Tyr Asp Ser Ser Arg Gly Phe Thr Asp Ser Pro

65 70 75 80

His Tyr Ser Asp His Leu Asn Asp Ser Arg Leu Gly Thr His Glu Gly

85 90 95

Leu Ser Pro Thr Pro Phe Met Asn Ser Asn Leu Ile Gly Lys Thr Ser

100 105 110

Glu Arg Gly Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Arg Asp Ser Ala Leu Ser Gly

115 120 125

Cys Gln Ser Ser Leu Leu Arg Ala Ser Ser Arg Thr Trp Glu Pro Ala

130 135 140

Gln Leu Ser Ser Ser Gly Lys Pro Gly Thr Pro Tyr Tyr Ser Phe Ser

145 150 155 160

Ala Thr Ser Ser Arg Arg Arg Pro Leu His Asp Ser Val Ala Leu Asp

165 170 175

Pro Leu Gln Ala Lys Lys Val Arg Lys Val Pro Pro Gly Leu Pro Ser

180 185 190

Ser Val Tyr Ala Pro Ser Pro Asn Ser Asp Asp Phe Asn Arg Glu Ser

195 200 205

Pro Ser Tyr Pro Ser Pro Lys Pro Pro Thr Ser Met Phe Ala Ser Thr

EP 1 114 862 A2

	210	215	220
5	Phe Phe Met Gln Asp Gly Thr His Ser Ser Ser Asp Leu Trp Ser Ser		
	225	230	235 240
	Ser Asn Gly Met Ser Gln Pro Gly Phe Gly Gly Ile Leu Gly Thr Ser		
10		245	250 255
	Thr Ser His Met Ser Gln Ser Ser Ser Tyr Gly Ser Leu His Ser His		
	260	265	270
15	Asp Arg Leu Ser Tyr Pro Pro His Ser Val Ser Pro Thr Asp Ile Asn		
	275	280	285
	Thr Ser Leu Pro Pro Met Ser Ser Phe His Arg Gly Ser Thr Ser Ser		
20	290	295	300
	Ser Pro Tyr Val Ala Ala Ser His Thr Pro Pro Ile Asn Gly Ser Asp		
	305	310	315 320
25	Ser Ile Leu Gly Thr Arg Gly Asn Ala Ala Gly Ser Ser Gln Thr Gly		
	325	330	335
	Asp Ala Leu Gly Lys Ala Leu Ala Ser Ile Tyr Ser Pro Asp His Thr		
30	340	345	350
	Ser Ser Ser Phe Pro Ser Asn Pro Ser Thr Pro Val Gly Ser Pro Ser		
	355	360	365
35	Pro Leu Thr Gly Thr Ser Gln Trp Pro Arg Ala Gly Gly Gln Ala Pro		
	370	375	380
	Ser Ser Pro Ser Tyr Glu Asn Ser Leu His Ser Leu Lys Asn Arg Val		
40	385	390	395 400
	Glu Gln Gln Leu His Glu His Leu Gln Asp Ala Met Ser Phe Leu Lys		
	405	410	415
45	Asp Val Cys Glu Gln Ser Arg Met Glu Asp Arg Leu Asp Arg Leu Asp		
	420	425	430
	Asp Ala Ile His Val Leu Arg Asn His Ala Val Gly Pro Ser Thr Ser		
50	435	440	445
	Leu Pro Thr Ser His Ser Asp Ile His Ser Leu Leu Gly Pro Ser His		
	450	455	460
55	Asn Ala Ser Ile Gly Asn Leu Asn Ser Asn Tyr Gly Gly Ser Ser Leu		

EP 1 114 862 A2

	465		470		475		480
5	Val Thr Asn Ser Arg Ser Ala Ser Met Val Gly Thr His Arg Glu Asp						
		485		490		495	
	Ser Val Ser Leu Asn Gly Asn His Ser Val Leu Ser Ser Thr Val Ala						
10		500		505		510	
	Ala Ser Asn Thr Glu Leu Asn His Lys Thr Pro Glu Asn Phe Arg Gly						
		515		520		525	
15	Gly Val Gln Asn Gln Ser Gly Ser Val Val Pro Thr Glu Ile Lys Thr						
		530		535		540	
	Glu Asn Lys Glu Lys Asp Glu Asn Leu His Glu Pro Pro Ser Ser Asp						
20		545		550		555	
	Asp Met Lys Ser Asp Asp Glu Ser Ser Gln Lys Asp Ile Lys Val Ser						
		565		570		575	
25	Ser Arg Gly Arg Thr Ser Ser Thr Asn Glu Asp Glu Asp Leu Asn Pro						
		580		585		590	
	Glu Gln Lys Ile Glu Arg Glu Lys Glu Arg Arg Met Ala Asn Asn Ala						
30		595		600		605	
	Arg Glu Arg Leu Arg Val Arg Asp Ile Asn Glu Ala Phe Lys Glu Leu						
		610		615		620	
35	Gly Arg Met Cys Gln Leu His Leu Lys Ser Glu Lys Pro Gln Thr Lys						
		625		630		635	
	Leu Leu Ile Leu His Gln Ala Val Ala Val Ile Leu Ser Leu Glu Gln						
40		645		650		655	
	Gln Val Arg Glu Arg Asn Leu Asn Pro Lys Ala Ala Cys Leu Lys Arg						
		660		665		670	
45	Arg Glu Glu Glu Lys Val Ser Ala Ala Ser Ala Glu Pro Pro Ser Thr						
		675		680		685	
	Leu Pro Gly Ala His Pro Gly Leu Ser Glu Ser Thr Asn Pro Met Gly						
50		690		695		700	
	His Leu						
	705						
55							

EP 1 114 862 A2

<210> 44
 <211> 682
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 Met Asn Pro Gln Gln Gln Arg Met Ala Ala Ile Gly Thr Asp Lys Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Asp Leu Leu Asp Phe Ser Ala Met Phe Ser Pro Pro Val Asn
 20 25 30
 Ser Gly Lys Thr Arg Pro Thr Thr Leu Gly Ser Ser Gln Phe Ser Gly
 35 40 45
 Ser Gly Ile Asp Glu Arg Gly Gly Thr Thr Ser Trp Gly Thr Ser Gly
 50 55 60
 Gln Pro Ser Pro Ser Tyr Asp Ser Ser Arg Gly Phe Thr Asp Ser Pro
 65 70 75 80
 His Tyr Ser Asp His Leu Asn Asp Ser Arg Leu Gly Ala His Glu Gly
 85 90 95
 Leu Ser Pro Thr Pro Phe Met Asn Ser Asn Leu Met Gly Lys Thr Ser
 100 105 110
 Glu Arg Gly Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Arg Asp Thr Gly Leu Pro Gly
 115 120 125
 Cys Gln Ser Ser Leu Leu Arg Gln Asp Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala
 130 135 140
 Gln Leu Ser Ser Ser Gly Lys Pro Gly Thr Ala Tyr Tyr Ser Phe Ser
 145 150 155 160
 Ala Thr Ser Ser Arg Arg Arg Pro Leu His Asp Ser Ala Ala Leu Asp
 165 170 175
 Pro Leu Gln Ala Lys Lys Val Arg Lys Val Pro Pro Gly Leu Pro Ser
 180 185 190
 Ser Val Tyr Ala Pro Ser Pro Asn Ser Asp Asp Phe Asn Arg Glu Ser
 195 200 205
 Pro Ser Tyr Pro Ser Pro Lys Pro Pro Thr Ser Met Phe Ala Ser Thr
 210 215 220

EP 1 114 862 A2

	Phe Phe Met Gln Asp Gly Thr His Asn Ser Ser Asp Leu Trp Ser Ser	
	225	230 235 240
5	Ser Asn Gly Met Ser Gln Pro Gly Phe Gly Gly Ile Leu Gly Thr Ser	
		245 250 255
10	Thr Ser His Met Ser Gln Ser Ser Ser Tyr Gly Asn Leu His Ser His	
		260 265 270
	Asp Arg Leu Ser Tyr Pro Pro His Ser Val Ser Pro Thr Asp Ile Asn	
		275 280 285
15	Thr Ser Leu Pro Pro Met Ser Ser Phe His Arg Gly Ser Thr Ser Ser	
		290 295 300
20	Ser Pro Tyr Val Ala Ala Ser His Thr Pro Pro Ile Asn Gly Ser Asp	
		305 310 315 320
	Ser Ile Leu Gly Thr Arg Gly Asn Ala Ala Gly Ser Ser Gln Thr Gly	
		325 330 335
25	Asp Ala Leu Gly Lys Ala Leu Ala Ser Ile Tyr Ser Pro Asp His Thr	
		340 345 350
30	Ser Ser Ser Phe Pro Ser Asn Pro Ser Thr Pro Val Gly Ser Pro Ser	
		355 360 365
	Pro Leu Thr Gly Thr Ser Gln Trp Pro Arg Pro Gly Gly Gln Ala Pro	
		370 375 380
35	Ser Ser Pro Ser Tyr Glu Asn Ser Leu His Ser Leu Gln Ser Arg Met	
		385 390 395 400
40	Glu Asp Arg Leu Asp Arg Leu Asp Asp Ala Ile His Val Leu Arg Asn	
		405 410 415
	His Ala Val Gly Pro Ser Thr Ser Leu Pro Ala Gly His Ser Asp Ile	
		420 425 430
45	His Ser Leu Leu Gly Pro Ser His Asn Ala Pro Ile Gly Ser Leu Asn	
		435 440 445
50	Ser Asn Tyr Gly Gly Ser Ser Leu Val Ala Ser Ser Arg Ser Ala Ser	
		450 455 460
	Met Val Gly Thr His Arg Glu Asp Ser Val Ser Leu Asn Gly Asn His	
55		465 470 475 480

EP 1 114 862 A2

Ser Val Leu Ser Ser Thr Val Thr Thr Ser Ser Thr Asp Leu Asn His
 485 490 495
 5
 Lys Thr Gln Glu Asn Tyr Arg Gly Gly Leu Gln Ser Gln Ser Gly Thr
 500 505 510
 10
 Val Val Thr Thr Glu Ile Lys Thr Glu Asn Lys Glu Lys Asp Glu Asn
 515 520 525
 Leu His Glu Pro Pro Ser Ser Asp Asp Met Lys Ser Asp Asp Glu Ser
 530 535 540
 15
 Ser Gln Lys Asp Ile Lys Val Ser Ser Arg Gly Arg Thr Ser Ser Thr
 545 550 555 560
 20
 Asn Glu Asp Glu Asp Leu Asn Pro Glu Gln Lys Ile Glu Arg Glu Lys
 565 570 575
 Glu Arg Arg Met Ala Asn Asn Ala Arg Glu Arg Leu Arg Val Arg Asp
 580 585 590
 25
 Ile Asn Glu Ala Phe Lys Glu Leu Gly Arg Met Cys Gln Leu His Leu
 595 600 605
 30
 Lys Ser Glu Lys Pro Gln Thr Lys Leu Leu Ile Leu His Gln Ala Val
 610 615 620
 Ala Val Ile Leu Ser Leu Glu Gln Gln Val Arg Glu Arg Asn Leu Asn
 625 630 635 640
 35
 Pro Lys Ala Ala Cys Leu Lys Arg Arg Glu Glu Glu Lys Val Ser Ala
 645 650 655
 40
 Val Ser Ala Glu Pro Pro Thr Thr Leu Pro Gly Thr His Pro Gly Leu
 660 665 670
 Ser Glu Thr Thr Asn Pro Met Gly His Met
 675 680
 45
 <210> 45
 <211> 167
 50
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <300>
 <301> Zeng, Q.
 55
 <302> Mouse PRL-2 and PRL-3, two potentially prenylated

EP 1 114 862 A2

protein tyrosine phosphatase homologues to PRL-1

<303> Biochem. Biophys. Res. Commun.

5 <304> 1998

<305> 244

<306> 421-427

<313> 1 - 167

10 <400> 45

Met Asn Arg Pro Ala Pro Val Glu Ile Ser Tyr Glu Asn Met Arg Phe

1 5 10 15

15 Leu Ile Thr His Asn Pro Thr Asn Ala Thr Leu Asn Lys Phe Thr Glu

20 20 25 30

Glu Leu Lys Lys Tyr Gly Val Thr Thr Leu Val Arg Val Cys Asp Ala

20 35 40 45

Thr Tyr Asp Lys Ala Pro Val Glu Lys Glu Gly Ile His Val Leu Asp

50 55 60

25 Trp Pro Phe Asp Asp Gly Ala Pro Pro Pro Asn Gln Ile Val Asp Asp

65 70 75 80

Trp Leu Asn Leu Leu Lys Thr Leu Phe Arg Glu Glu Pro Gly Cys Cys

30 85 90 95

Val Ala Val His Cys Val Ala Gly Ile Gly Arg Ala Pro Val Leu Val

100 105 110

35 Ala Leu Ala Leu Ile Glu Cys Gly Met Lys Tyr Glu Asp Ala Val Gln

115 120 125

Phe Ile Arg Gln Lys Arg Arg Gly Ala Phe Asn Ser Lys Gln Leu Leu

40 130 135 140

Tyr Leu Glu Lys Tyr Arg Pro Lys Met Arg Leu Arg Phe Arg Asp Thr

145 150 155 160

45 Asn Gly His Cys Cys Val Gln

165

50 <210> 46

<211> 167

<212> PRT

<213> Homo sapiens

55 <300>

EP 1 114 862 A2

<301> Montagna, M.
 <302> A 100-kb physical and transcriptional map around the
 5 EDH17B2 gene: identification of three novel genes and a
 pseudogene of a human homologue of the rat PRL-1
 tyrosine phosphatase
 <303> Hum. Genet.
 <304> 1995
 10 <305> 96
 <306> 532-538

 <400> 46
 15 Met Asn Arg Pro Ala Pro Val Glu Ile Ser Tyr Glu Asn Met Arg Phe
 1 5 10 15

 Leu Ile Thr His Asn Pro Thr Asn Ala Thr Leu Asn Lys Phe Thr Glu
 20 20 25 30

 Glu Leu Lys Lys Tyr Gly Val Thr Thr Leu Val Arg Val Cys Asp Ala
 35 40 45

 25 Thr Tyr Asp Lys Ala Pro Val Glu Lys Glu Gly Ile His Val Leu Asp
 50 55 60

 Trp Pro Phe Asp Asp Gly Ala Pro Pro Pro Asn Gln Ile Val Asp Asp
 30 65 70 75 80

 Trp Leu Asn Leu Leu Lys Thr Lys Phe Arg Glu Glu Pro Gly Cys Cys
 85 90 95

 35 Val Ala Val His Cys Val Ala Gly Leu Gly Arg Ala Pro Val Leu Val
 100 105 110

 Ala Leu Ala Leu Ile Glu Cys Gly Met Lys Tyr Glu Asp Ala Val Gln
 40 115 120 125

 Phe Ile Arg Gln Lys Arg Arg Gly Ala Phe Asn Ser Lys Gln Leu Leu
 130 135 140

 45 Tyr Leu Glu Lys Tyr Arg Pro Lys Met Arg Leu Arg Phe Arg Asp Thr
 145 150 155 160

 Asn Gly His Cys Cys Val Gln
 50 165

 <210> 47
 <211> 532
 55 <212> PRT

<213> Mus musculus

5

<300>

<301> Inoue, T.

10

<302> Isolation of complementary DNAs encoding a
cerebellum-enriched nuclear factor I family that
activates ranscription from the mouse myelin basic
protein promoter

<303> J. Biol. Chem.

<304> 1990

15

<305> 265

<306> 19065-19070

<313> 1 - 532

<400> 47

20

Met Lys Leu Ala Asp Ser Val Met Ala Gly Lys Ala Ser Asp Gly Ser
1 5 10 15

25

Ile Lys Trp Gln Leu Cys Tyr Asp Ile Ser Ala Arg Thr Trp Trp Met
20 25 30

Asp Glu Phe His Pro Phe Ile Glu Ala Leu Leu Pro His Val Arg Ala
35 40 45

30

Phe Ala Tyr Thr Trp Phe Asn Leu Gln Ala Arg Lys Arg Lys Tyr Phe
50 55 60

35

Lys Lys His Glu Lys Arg Met Ser Lys Glu Glu Glu Arg Ala Val Lys
65 70 75 80

Asp Glu Leu Leu Ser Glu Lys Pro Glu Val Lys Gln Lys Trp Ala Ser
85 90 95

40

Arg Leu Leu Ala Lys Leu Arg Lys Asp Ile Arg Pro Glu Tyr Arg Glu
100 105 110

45

Asp Phe Val Leu Thr Val Thr Gly Lys Lys Pro Pro Cys Cys Val Leu
115 120 125

Ser Asn Pro Asp Gln Lys Gly Lys Met Arg Arg Ile Asp Cys Leu Arg
130 135 140

50

Gln Ala Asp Lys Val Trp Arg Leu Asp Leu Val Met Val Ile Leu Phe
145 150 155 160

55

Lys Gly Ile Pro Leu Glu Ser Thr Asp Gly Glu Arg Leu Val Lys Ser
165 170 175

EP 1 114 862 A2

	Pro	Gln	Cys	Ser	Asn	Pro	Gly	Leu	Cys	Val	Gln	Pro	His	His	Ile	Gly	
5																	
	Val	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Asp	Leu	Tyr	Leu	Ala	Tyr	Phe	Val	His	Ala	
10																	
	Ala	Asp	Ser	Ser	Gln	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Ser	Glu	Ala	Asp	
	Ile	Lys	Asp	Gln	Pro	Glu	Asn	Gly	His	Leu	Gly	Phe	Gln	Asp	Ser	Phe	
15																	
	Val	Thr	Ser	Gly	Val	Phe	Ser	Val	Thr	Glu	Leu	Val	Arg	Val	Ser	Gln	
20																	
	Thr	Pro	Ile	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly	Pro	Asn	Phe	Ser	Leu	Ser	Asp	Leu	
	Glu	Ser	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Met	Ser	Pro	Gly	Ala	Met	Arg	Arg	Ser	
25																	
	Leu	Pro	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Val	
30																	
	Glu	Asp	Glu	Met	Asp	Ser	Pro	Gly	Glu	Glu	Pro	Phe	Tyr	Thr	Gly	Gln	
	Gly	Arg	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Trp	His	Glu	Val	
35																	
	Glu	Pro	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Lys	Lys	Ser	Glu	Lys	Ser	
40																	
	Gly	Phe	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	Ser	Gln	Thr	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Ala	
	Phe	Thr	Gln	His	His	Arg	Pro	Val	Ile	Thr	Gly	Pro	Arg	Ala	Ser	Pro	
45																	
	His	Ala	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	His	Phe	Pro	Thr	Ser	Pro	Ile	Ile	Gln	
50																	
	Gln	Pro	Gly	Pro	Tyr	Phe	Ser	His	Pro	Ala	Ile	Arg	Tyr	His	Pro	Gln	
	Glu	Thr	Leu	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Asp	Ala	Gly	Gln	
55																	

EP 1 114 862 A2

Gln Ala Gly Gln Val Gly Phe Leu Asn Pro Asn Gly Ser Ser Gln Gly
 435 440 445
 5
 Lys Val His Asn Pro Phe Leu Pro Thr Pro Met Leu Pro Pro Pro Pro
 450 455 460
 10
 Pro Pro Pro Met Ala Arg Pro Val Pro Leu Pro Met Pro Asp Thr Lys
 465 470 475 480
 Pro Pro Thr Thr Ser Thr Glu Gly Gly Ala Ala Ser Pro Thr Ser Pro
 485 490 495
 15
 Thr Tyr Ser Thr Pro Ser Thr Ser Pro Ala Asn Arg Phe Val Ser Val
 500 505 510
 20
 Gly Pro Arg Asp Pro Ser Phe Val Asn Ile Pro Gln Gln Thr Gln Ser
 515 520 525
 Trp Tyr Leu Gly
 530
 25
 <210> 48
 <211> 433
 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <300>
 35
 <301> Amemiy, K.
 <302> Nuclear factor 1
 <400> 48
 40
 Met Asp Glu Phe His Pro Phe Ile Glu Ala Leu Leu Pro His Val Arg
 1 5 10 15
 Ala Phe Ser Tyr Thr Trp Phe Asn Leu Gln Ala Arg Lys Arg Lys Tyr
 20 25 30
 45
 Phe Lys Lys His Glu Lys Arg Met Ser Lys Asp Glu Glu Arg Ala Val
 35 40 45
 50
 Lys Asp Glu Leu Leu Gly Glu Lys Pro Glu Ile Lys Gln Lys Trp Ala
 50 55 60
 Ser Arg Leu Leu Ala Lys Leu Arg Lys Asp Ile Arg Pro Glu Phe Arg
 65 70 75 80
 55
 Glu Asp Phe Val Leu Thr Ile Thr Gly Lys Lys Pro Pro Cys Cys Val

EP 1 114 862 A2

	85	90	95
5	Leu Ser Asn Pro Asp Gln Lys Gly Lys Ile Arg Arg Ile Asp Cys Leu		
	100	105	110
	Arg Gln Ala Asp Lys Val Trp Arg Leu Asp Leu Val Met Val Ile Leu		
10	115	120	125
	Phe Lys Gly Ile Pro Leu Glu Ser Thr Asp Gly Glu Arg Leu Tyr Lys		
	130	135	140
15	Ser Pro Gln Cys Ser Asn Pro Gly Leu Cys Val Gln Pro His His Ile		
	145	150	155
	Gly Val Thr Ile Lys Glu Leu Asp Leu Tyr Leu Ala Tyr Phe Val His		
20	165	170	175
	Thr Pro Glu Ser Gly Gln Ser Asp Ser Ser Asn Gln Gln Gly Asp Ala		
	180	185	190
25	Asp Ile Lys Pro Leu Pro Asn Gly His Leu Ser Phe Gln Asp Cys Phe		
	195	200	205
	Val Thr Ser Gly Val Trp Asn Val Thr Glu Leu Val Arg Val Ser Gln		
30	210	215	220
	Thr Pro Val Ala Thr Ala Ser Gly Pro Asn Phe Ser Leu Ala Asp Leu		
	225	230	235
35	Glu Ser Pro Ser Tyr Tyr Asn Ile Asn Gln Val Thr Leu Gly Arg Arg		
	245	250	255
	Ser Ile Thr Ser Pro Pro Ser Thr Ser Thr Thr Lys Arg Pro Lys Ser		
40	260	265	270
	Ile Asp Asp Ser Glu Met Glu Ser Pro Val Asp Asp Val Phe Tyr Pro		
	275	280	285
45	Gly Thr Gly Arg Ser Pro Ala Ala Gly Ser Ser Gln Ser Ser Gly Trp		
	290	295	300
	Pro Asn Asp Val Asp Ala Gly Pro Ala Ser Leu Lys Lys Ser Gly Lys		
50	305	310	315
	Leu Asp Phe Cys Ser Ala Leu Ser Ser Gln Gly Ser Ser Pro Arg Met		
	325	330	335
55	Ala Phe Thr His His Pro Leu Pro Val Leu Ala Gly Val Arg Pro Gly		

EP 1 114 862 A2

340 345 350

5 Ser Pro Arg Ala Thr Ala Ser Ala Leu His Phe Pro Ser Thr Ser Ile
355 360 365

Ile Gln Gln Ser Ser Pro Tyr Phe Thr His Pro Thr Ile Arg Tyr His
10 370 375 380

His His His Gly Gln Asp Ser Leu Lys Glu Phe Val Gln Phe Val Cys
385 390 395 400

15 Ser Asp Gly Ser Gly Gln Ala Thr Gly Gln His Ser Gln Arg Gln Ala
405 410 415

Pro Pro Leu Pro Thr Gly Leu Ser Ala Ser Asp Pro Gly Thr Ala Thr
20 420 425 430

Phe

25

<210> 49
<211> 829
<212> DNA
30 <213> Mus musculus

<400> 49
caattctcct acgggctcca gactcagact ggtggacca aacgcactcc cttactaag 60
agggctcggg cccacagga tggatccct agagccccag aaacttcttg accacctcca 120
35 gtgatcctc cactccttc aagtaaggct tccaggctc cgcccatggg gagctgtcct 180
gctactggtg tggagcccc aagttcccca gtcattgagt ctgaaactct gatagaagac 240
gtgctgagac ctctggaaca ggcattggag gactgccatg gtcacacaaa gaaacaggta 300
tgtgatgata tcagccgacg cttggcgctg cttcaagaac agtgggctgg agggaagtgt 360
40 tcaaaacctg taaaggagg gatggcattg ctagtgaag gaattttaan attcaccag 420
tgggatgcag cagatgacat tcaccgatca ttcattggtt accatgtgac tgaggtcagt 480
cagtggatgg tgggagtaaa aagattaatt gcagaaaagg aagagtctat cttcagagga 540
gaccaaagaa gagaaattta cagtgaacc tgagaaccag acaataccag gcttccaaca 600
45 gccatcataa tgctgtggc tcccagact cacttcacct gacttctat gccttagtgt 660
ggaaggcttc ttntccttt ttaccaccag ggagactatt ggtcttgttg gtcttgacca 720
aagatcctat ntagaccact gcaagatcac ttgttatgta catttcaata aacatctcaa 780
taaaatctca atggtgggaa gtgggtagga aagatgaaaa aaaaaaaag 829

50

<210> 50
<211> 875
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
 <301> Lanz, R. B.
 5 <302> A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an
 RNA and is present in an SRC-1 complex
 <303> Cell
 <304> 1999
 <305> 97
 10 <306> 17-27
 <313> 1 - 875

 <400> 50
 15 cgcttgggcg agctgtacgt gaagccgggc aacaaggaac gcggttgga cgacccgccc 60
 cagttctcat acgggctgca gaccagggcc ggcggaccca ggcgtcgcgt gcttaccaag 120
 agggtagccg caccacagga tggatcccc agagtcccc catcagagac ttctctggg 180
 cctccccaa tggggcctcc acctcctca agtaaggctc ccagggtccc acctgtggg 240
 20 agtggctctg cctctggcgt ggagcccaca agtttcccag tcgagtctga ggctgtgatg 300
 gaggatgtgc tgagacctt ggaacaggca ttggaagact gccgtggcca cacaagggaag 360
 cagggtatgt atgacatcag ccgacgcctg gcaactgctgc aggaacagtg ggctggagga 420
 aagttgtcaa tacctgtaaa gaagagaatg gctctactgg tgcaagagct ttcaagccac 480
 cgggtgggacg cagcagatga catccaccgc tccctcatgg ttgacctgt gactgaggtc 540
 25 agtcagtgga tggtaggagt taaaagatta attgcagaaa agaggagtct gttttcagag 600
 gaggcagcca atgaagagaa atctgcagcc acagctgaga agaaccatac cataccaggc 660
 ttccagcagg cttcataatc ctcggttccc cagaactacc ggacaccatc tcctatgcct 720
 tggagacctt ctgtcacttg gctcccttct taccaccacc aagactgtcc cactgggcct 780
 30 gaccaccta tgagggaaga agtcccacct gggccagagg gagtcatgt gttactcata 840
 acatgcattt caataaaaac atctctgcgg tgggtg 875

 <210> 51
 35 <211> 182
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

 40 <300>
 <301> Schleef, M.
 <302> Subtractive cDNA cloning as a tool to analyse secondary
 effects of a muscle disease. Characterisation of
 45 affected genes in the myotonic ADR mouse
 <303> Neuromuscul. Disord.
 <304> 1994
 <305> 4
 <306> 205-217
 50 <313> 1 - 182

 <400> 51
 Met Gln Asp Ile Met Asp Arg Pro Pro Arg Ser Pro Lys Glu Pro Leu
 55 1 5 10 15

EP 1 114 862 A2

Ile Ser Gly Trp Leu Phe Phe Arg Tyr Met Ala Ile Gly Gly Tyr Val
 20 25 30
 5
 Gly Ala Ala Thr Val Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Leu Tyr Ala Glu
 35 40 45
 10
 Asp Gly Pro His Val Ser Tyr His Gln Leu Thr His Phe Met Gln Cys
 50 55 60
 Thr Glu His Asn Pro Glu Phe Asp Gly Leu Asp Cys Glu Val Phe Glu
 65 70 75 80
 15
 Ala Pro Glu Pro Met Thr Met Ala Leu Ser Glu Leu Val Thr Ile Glu
 85 90 95
 20
 Met Cys Asn Ala Leu Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg
 100 105 110
 Met Pro Pro Trp Val Asn Ile Trp Leu Leu Gly Ser Ile Cys Leu Ser
 115 120 125
 25
 Met Ser Leu His Phe Leu Ile Leu Tyr Val Asp Pro Leu Pro Met Ile
 130 135 140
 30
 Phe Lys Leu Arg Ala Leu Asp Phe Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys
 145 150 155 160
 Ile Ser Leu Pro Val Ile Gly Leu Asp Glu Leu Leu Lys Phe Ile Ala
 165 170 175
 35
 Arg Asn Tyr Leu Glu Gly
 180
 40
 <210> 52
 <211> 1001
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 52
 Met Glu Ala Ala His Ala Lys Thr Thr Glu Glu Cys Leu Ala Tyr Phe
 1 5 10 15
 50
 Gly Val Ser Glu Thr Thr Gly Leu Thr Pro Asp Gln Val Lys Arg Asn
 20 25 30
 55
 Leu Glu Lys Tyr Gly Leu Asn Glu Leu Pro Ala Glu Glu Gly Lys Thr
 35 40 45

EP 1 114 862 A2

5	Leu Trp Glu Leu Val Ile Glu Gln Phe Glu Asp Leu Leu Val Arg Ile	50	55	60
	Leu Leu Leu Ala Ala Cys Ile Ser Phe Val Leu Ala Trp Phe Glu Glu	65	70	75
10	Gly Glu Glu Thr Ile Thr Ala Phe Val Glu Pro Phe Val Ile Leu Leu	85	90	95
	Ile Leu Ile Ala Asn Ala Ile Val Gly Val Trp Gln Glu Arg Asn Ala	100	105	110
15	Glu Asn Ala Ile Glu Ala Leu Lys Glu Tyr Glu Pro Glu Met Gly Lys	115	120	125
20	Val Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Ser Val Gln Arg Ile Lys Ala Arg Asp	130	135	140
	Ile Val Pro Gly Asp Ile Val Glu Val Ala Val Gly Asp Lys Val Pro	145	150	155
25	Ala Asp Ile Arg Ile Leu Ala Ile Lys Ser Thr Thr Leu Arg Val Asp	165	170	175
30	Gln Ser Ile Leu Thr Gly Glu Ser Val Ser Val Ile Lys His Thr Glu	180	185	190
	Pro Val Pro Asp Pro Arg Ala Val Asn Gln Asp Lys Lys Asn Met Leu	195	200	205
35	Phe Ser Gly Thr Asn Ile Ala Ala Gly Lys Ala Leu Gly Ile Val Ala	210	215	220
40	Thr Thr Gly Val Gly Thr Glu Ile Gly Lys Ile Arg Asp Gln Met Ala	225	230	235
	Ala Thr Glu Gln Asp Lys Thr Pro Leu Gln Gln Lys Leu Asp Glu Phe	245	250	255
45	Gly Glu Gln Leu Ser Lys Val Ile Ser Leu Ile Cys Val Ala Val Trp	260	265	270
50	Leu Ile Asn Ile Gly His Phe Asn Asp Pro Val His Gly Gly Ser Trp	275	280	285
55	Phe Arg Gly Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys Ile Ala Val Ala Leu Ala Val	290	295	300

EP 1 114 862 A2

5	Ala Ala Ile Pro Glu Gly Leu Pro Ala Val Ile Thr Thr Cys Leu Ala	305	310	315	320
	Leu Gly Thr Arg Arg Met Ala Lys Lys Asn Ala Ile Val Arg Ser Leu	325	330	335	
10	Pro Ser Val Glu Thr Leu Gly Cys Thr Ser Val Ile Cys Ser Asp Lys	340	345	350	
	Thr Gly Thr Leu Thr Thr Asn Gln Met Ser Val Cys Lys Met Phe Ile	355	360	365	
15	Ile Asp Lys Val Asp Gly Asp Ile Cys Leu Leu Asn Glu Phe Ser Ile	370	375	380	
20	Thr Gly Ser Thr Tyr Ala Pro Glu Gly Glu Val Leu Lys Asn Asp Lys	385	390	395	400
	Pro Val Arg Pro Gly Gln Tyr Asp Gly Leu Val Glu Leu Ala Thr Ile	405	410	415	
25	Cys Ala Leu Cys Asn Asp Ser Ser Leu Asp Phe Asn Glu Ala Lys Gly	420	425	430	
30	Val Tyr Glu Lys Val Gly Glu Ala Thr Glu Thr Ala Leu Thr Thr Leu	435	440	445	
	Val Glu Lys Met Asn Val Phe Asn Thr Asp Val Arg Ser Leu Ser Lys	450	455	460	
35	Val Glu Arg Ala Asn Ala Cys Asn Ser Val Ile Arg Gln Leu Met Lys	465	470	475	480
40	Lys Glu Phe Thr Leu Glu Phe Ser Arg Asp Arg Lys Ser Met Ser Val	485	490	495	
	Tyr Cys Ser Pro Ala Lys Ser Ser Arg Ala Ala Val Gly Asn Lys Met	500	505	510	
45	Phe Val Lys Gly Ala Pro Glu Gly Val Ile Asp Arg Cys Asn Tyr Val	515	520	525	
50	Arg Val Gly Thr Thr Arg Val Pro Leu Thr Gly Pro Val Lys Glu Lys	530	535	540	
	Ile Met Ala Val Ile Lys Glu Trp Gly Thr Gly Arg Asp Thr Leu Arg	545	550	555	560

EP 1 114 862 A2

5	Cys	Leu	Ala	Leu	Ala	Thr	Arg	Asp	Thr	Pro	Pro	Lys	Arg	Glu	Glu	Met	565	570	575
	Val	Leu	Asp	Asp	Ser	Ala	Arg	Phe	Leu	Glu	Tyr	Glu	Thr	Asp	Leu	Thr	580	585	590
10	Phe	Val	Gly	Val	Val	Gly	Met	Leu	Asp	Pro	Pro	Arg	Lys	Glu	Val	Thr	595	600	605
15	Gly	Ser	Ile	Gln	Leu	Cys	Arg	Asp	Ala	Gly	Ile	Arg	Val	Ile	Met	Ile	610	615	620
	Thr	Gly	Asp	Asn	Lys	Gly	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Arg	Arg	Ile	Gly	625	630	635
20	Ile	Phe	Gly	Glu	Asn	Glu	Glu	Val	Ala	Asp	Arg	Ala	Tyr	Thr	Gly	Arg	645	650	655
25	Glu	Phe	Asp	Asp	Leu	Pro	Leu	Ala	Glu	Gln	Arg	Glu	Ala	Cys	Arg	Arg	660	665	670
	Ala	Cys	Cys	Phe	Ala	Arg	Val	Glu	Pro	Ser	His	Lys	Ser	Lys	Ile	Val	675	680	685
30	Glu	Tyr	Leu	Gln	Ser	Tyr	Asp	Glu	Ile	Thr	Ala	Met	Thr	Gly	Asp	Gly	690	695	700
35	Val	Asn	Asp	Ala	Pro	Ala	Leu	Lys	Lys	Ala	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Met	705	710	715
	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Val	Ala	Lys	Thr	Ala	Ser	Glu	Met	Val	Leu	Ala	725	730	735
40	Asp	Asp	Asn	Phe	Ser	Thr	Ile	Val	Ala	Ala	Val	Glu	Glu	Gly	Arg	Ala	740	745	750
45	Ile	Tyr	Asn	Asn	Met	Lys	Gln	Phe	Ile	Arg	Tyr	Leu	Ile	Ser	Ser	Asn	755	760	765
	Val	Gly	Glu	Val	Val	Cys	Ile	Phe	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Pro	770	775	780
50	Glu	Ala	Leu	Ile	Pro	Val	Gln	Leu	Leu	Trp	Val	Asn	Leu	Val	Thr	Asp	785	790	795
55	Gly	Leu	Pro	Ala	Thr	Ala	Leu	Gly	Phe	Asn	Pro	Pro	Asp	Leu	Asp	Ile	805	810	815

EP 1 114 862 A2

5 Met Asp Arg Pro Pro Arg Ser Pro Lys Glu Pro Leu Ile Ser Gly Trp
 820 825 830
 Leu Phe Phe Arg Tyr Met Ala Ile Gly Gly Tyr Val Gly Ala Ala Thr
 835 840 845
 10 Val Gly Ala Ala Ala Trp Trp Phe Leu Tyr Ala Glu Asp Gly Pro His
 850 855 860
 Val Asn Tyr Ser Gln Leu Thr His Phe Met Gln Cys Thr Glu Asp Asn
 15 865 870 875 880
 Thr His Phe Glu Gly Ile Asp Cys Glu Val Phe Glu Ala Pro Glu Pro
 885 890 895
 20 Met Thr Met Ala Leu Ser Val Leu Val Thr Ile Glu Met Cys Asn Ala
 900 905 910
 Leu Asn Ser Leu Ser Glu Asn Gln Ser Leu Leu Arg Met Pro Pro Trp
 25 915 920 925
 Val Asn Ile Trp Leu Leu Gly Ser Ile Cys Leu Ser Met Ser Leu His
 930 935 940
 30 Phe Leu Ile Leu Tyr Val Asp Pro Leu Pro Met Ile Phe Lys Leu Arg
 945 950 955 960
 Ala Leu Asp Leu Thr Gln Trp Leu Met Val Leu Lys Ile Ser Leu Pro
 35 965 970 975
 Val Ile Gly Leu Asp Glu Ile Leu Lys Phe Val Ala Arg Asn Tyr Leu
 980 985 990
 40 Glu Asp Pro Glu Asp Glu Arg Arg Lys
 995 1000
 45 <210> 53
 <211> 89
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 50 <400> 53
 Met Pro Ser Glu Leu Glu Lys Ala Leu Ser Asn Leu Ile Asp Val Tyr
 1 5 10 15
 55 His Asn Tyr Ser Asn Ile Gln Gly Asn His His Ala Leu Tyr Lys Asn

EP 1 114 862 A2

		20		25		30										
5	Asp	Phe	Lys	Lys	Met	Val	Thr	Thr	Glu	Cys	Pro	Gln	Phe	Val	Gln	Asn
			35					40					45			
	Ile	Asn	Ile	Glu	Asn	Leu	Phe	Arg	Glu	Leu	Asp	Ile	Asn	Ser	Asp	Asn
			50				55					60				
10	Ala	Ile	Asn	Phe	Glu	Glu	Phe	Leu	Ala	Met	Val	Ile	Lys	Val	Gly	Val
		65				70				75					80	
15	Ala	Ser	His	Lys	Asp	Ser	His	Lys	Glu							
				85												
20	<210>	54														
	<211>	93														
	<212>	PRT														
	<213>	Homo sapiens														
25	<300>															
	<301>	Dorin, J. R.														
	<302>	A clue to the basic defect in cystic fibrosis from														
		cloning the CF antigen gene														
30	<303>	Nature														
	<304>	1987														
	<305>	326														
	<306>	614-617														
	<313>	1 - 93														
35	<400>	54														
	Met	Leu	Thr	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asn	Ser	Ile	Ile	Asp	Val	Tyr
		1				5				10				15		
40	His	Lys	Tyr	Ser	Leu	Ile	Lys	Gly	Asn	Phe	His	Ala	Val	Tyr	Arg	Asp
				20					25					30		
45	Asp	Leu	Lys	Lys	Leu	Leu	Glu	Thr	Glu	Cys	Pro	Gln	Tyr	Ile	Arg	Lys
			35					40					45			
	Lys	Gly	Ala	Asp	Val	Trp	Phe	Lys	Glu	Leu	Asp	Ile	Asn	Thr	Asp	Gly
		50					55					60				
50	Ala	Val	Asn	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	Ile	Leu	Val	Ile	Lys	Met	Gly	Val
		65				70				75				80		
55	Ala	Ala	His	Lys	Lys	Ser	His	Glu	Glu	Ser	His	Lys	Glu			
					85				90							

EP 1 114 862 A2

5 <210> 55
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 55
 Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Gly Asn Phe Ser Ser Arg Ser Cys Gly
 1 5 10 15

15 Asp Tyr Leu Arg Tyr Pro Ala Ser Ser Arg Gly Phe Ser Tyr Pro Ser
 20 25 30

20 Asn Leu Val Tyr Ser Thr Asp Leu Cys Ser Pro Ser Thr Cys Gln Leu
 35 40 45

Gly Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Cys Gln Glu Ile Cys Trp Glu Pro Thr
 50 55 60

25 Ser Cys Gln Thr Ser Tyr Val Glu Ser Ser Pro Cys Gln Thr Ser Cys
 65 70 75 80

Tyr Arg Pro Arg Thr Ser Leu Leu Cys Ser Pro Cys Lys Thr Thr Tyr
 85 90 95

30 Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gly Ser Ser Ser Cys Arg Ser Leu Gly Tyr
 100 105 110

35 Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Val Gly Cys Gly Ser Ser Gly Val Arg
 115 120 125

Ser Leu Gly Tyr Gly Ser
 130

40

45 <210> 56
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 56

50 Met Ala Ser Ser Gly Ser Val Gln Gln Leu Pro Leu Val Leu Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ser Ala Ala Arg Ala Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Gly
 20 25 30

55

EP 1 114 862 A2

Gln Thr Cys Tyr His Pro Ile Arg Gly Asp Gln Leu Ala Leu Leu Gly
 35 40 45
 5
 Arg Arg Thr Tyr Pro Arg Pro His Glu Tyr Leu Ser Pro Ala Asp Leu
 50 55 60
 10
 Pro Lys Asn Trp Asp Trp Arg Asn Val Asn Gly Val Asn Tyr Ala Ser
 65 70 75 80
 Val Thr Arg Asn Gln His Ile Pro Gln Tyr Cys Gly Ser Cys Trp Ala
 85 90 95
 15
 His Gly Ser Thr Ser Ala Met Ala Asp Arg Ile Asn Ile Lys Arg Lys
 100 105 110
 20
 Gly Ala Trp Pro Ser Ile Leu Leu Ser Val Gln Asn Val Ile Asp Cys
 115 120 125
 Gly Asn Ala Gly Ser Cys Glu Gly Gly Asn Asp Leu Pro Val Trp Glu
 130 135 140
 25
 Tyr Ala His Lys His Gly Ile Pro Asp Glu Thr Cys Asn Asn Tyr Gln
 145 150 155 160
 30
 Ala Lys Asp Gln Asp Cys Asp Lys Phe Asn Gln Cys Gly Thr Cys Thr
 165 170 175
 Glu Phe Lys Glu Cys His Thr Ile Gln Asn Tyr Thr Leu Trp Arg Val
 180 185 190
 35
 Gly Asp Tyr Gly Ser Leu Ser Gly Arg Glu Lys Met Met Ala Glu Ile
 195 200 205
 40
 Tyr Ala Asn Gly Pro Ile Ser Cys Gly Ile Met Ala Thr Glu Met Met
 210 215 220
 Ser Asn Tyr Thr Gly Gly Ile Tyr Ala Glu His Gln Asp Gln Ala Val
 225 230 235 240
 45
 Ile Asn His Ile Ile Ser Val Ala Gly Trp Gly Val Ser Asn Asp Gly
 245 250 255
 50
 Ile Glu Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Glu Pro Trp Gly Glu
 260 265 270
 Lys Gly Trp Met Arg Ile Val Thr Ser Thr Tyr Lys Gly Gly Thr Gly
 275 280 285
 55

EP 1 114 862 A2

Asp Ser Tyr Asn Leu Ala Ile Glu Ser Ala Cys Thr Phe Gly Asp Pro
290 295 300

5
Ile Val
305

10
<210> 57
<211> 303
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15
<400> 57
Met Ala Arg Arg Gly Pro Gly Trp Arg Pro Leu Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

20
Leu Ala Gly Ala Ala Gln Gly Gly Leu Tyr Phe Arg Arg Gly Gln Thr
20 25 30

25
Cys Tyr Arg Pro Leu Arg Gly Asp Gly Leu Ala Pro Leu Gly Arg Thr
35 40 45

30
Thr Tyr Pro Arg Pro His Glu Tyr Leu Ser Pro Ala Asp Leu Pro Lys
50 55 60

35
Ser Trp Asp Trp Arg Asn Val Asp Gly Val Asn Tyr Ala Ser Ile Thr
65 70 75 80

40
Arg Asn Gln His Ile Pro Gln Tyr Cys Gly Ser Cys Trp Ala His Ala
85 90 95

45
Ser Thr Ser Ala Met Ala Asp Arg Ile Asn Ile Lys Arg Lys Gly Ala
100 105 110

50
Trp Pro Ser Thr Leu Leu Ser Val Gln Asn Val Ile Asp Cys Gly Asn
115 120 125

55
Ala Gly Ser Cys Glu Gly Gly Asn Asp Leu Ser Val Trp Asp Tyr Ala
130 135 140

60
His Gln His Gly Ile Pro Asp Glu Thr Cys Asn Asn Tyr Gln Ala Lys
145 150 155 160

65
Asp Gln Glu Cys Asp Lys Phe Asn Gln Cys Gly Thr Cys Asn Glu Phe
165 170 175

70
Lys Glu Cys His Ala Ile Arg Asn Tyr Thr Leu Trp Arg Val Gly Asp
180 185 190

EP 1 114 862 A2

Tyr Gly Ser Leu Ser Gly Arg Glu Lys Met Met Ala Glu Ile Tyr Ala
 5 195 200 205

 Asn Gly Pro Ile Ser Cys Gly Ile Met Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asn
 210 215 220
 10
 Tyr Thr Gly Gly Ile Tyr Ala Glu Tyr Gln Asp Thr Thr Tyr Ile Asn
 225 230 235 240

 His Val Val Ser Val Ala Gly Trp Gly Ile Ser Asp Gly Thr Glu Tyr
 15 245 250 255

 Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Glu Pro Trp Gly Glu Arg Gly Trp
 260 265 270
 20
 Leu Arg Ile Val Thr Ser Thr Tyr Lys Asp Gly Lys Gly Ala Arg Tyr
 275 280 285

 Asn Leu Ala Ile Glu Glu His Cys Thr Phe Gly Asp Pro Ile Val
 25 290 295 300

 <210> 58
 30 <211> 469
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 58
 35 Met Asp Ile Glu Asn Glu Gln Thr Leu Asn Val Asn Pro Thr Asp Pro
 1 5 10 15

 Asp Asn Leu Ser Asp Ser Leu Phe Ser Gly Asp Glu Glu Asn Ala Gly
 40 20 25 30

 Thr Glu Glu Ile Lys Asn Glu Ile Asn Gly Asn Trp Ile Ser Ala Ser
 35 40 45
 45
 Thr Ile Asn Glu Ala Arg Ile Asn Ala Lys Ala Lys Arg Arg Leu Arg
 50 55 60

 Lys Asn Ser Ser Arg Asp Ser Gly Arg Gly Asp Ser Val Ser Asp Asn
 50 65 70 75 80

 Gly Ser Glu Ala Val Arg Ser Gly Val Ala Val Pro Thr Ser Pro Lys
 85 90 95
 55
 Gly Arg Leu Leu Asp Arg Arg Ser Arg Ser Gly Lys Gly Arg Gly Leu

EP 1 114 862 A2

	100	105	110
5	Pro Lys Lys Gly Gly Ala Gly Gly Lys Gly Val Trp Gly Thr Pro Gly 115 120 125		
10	Gln Val Tyr Asp Val Glu Glu Val Asp Val Lys Asp Pro Asn Tyr Asp 130 135 140		
	Asp Asp Gln Glu Asn Cys Val Tyr Glu Thr Val Val Leu Pro Leu Asp 145 150 155 160		
15	Glu Thr Ala Phe Glu Lys Thr Leu Thr Pro Ile Ile Gln Glu Tyr Phe 165 170 175		
20	Glu His Gly Asp Thr Asn Glu Val Ala Glu Met Leu Arg Asp Leu Asn 180 185 190		
	Leu Gly Glu Met Lys Ser Gly Val Pro Val Leu Ala Val Ser Leu Ala 195 200 205		
25	Leu Glu Gly Lys Ala Ser His Arg Glu Met Thr Ser Lys Leu Leu Ser 210 215 220		
30	Asp Leu Cys Gly Thr Val Met Ser Thr Asn Asp Val Glu Lys Ser Phe 225 230 235 240		
	Asp Lys Leu Leu Lys Asp Leu Pro Glu Leu Ala Leu Asp Thr Pro Arg 245 250 255		
35	Ala Pro Gln Leu Val Gly Gln Phe Ile Ala Arg Ala Val Gly Asp Gly 260 265 270		
40	Ile Leu Cys Asn Thr Tyr Ile Asp Ser Tyr Lys Gly Thr Val Asp Cys 275 280 285		
	Val Gln Ala Arg Ala Ala Leu Asp Lys Ala Thr Val Leu Leu Ser Met 290 295 300		
45	Ser Lys Gly Gly Lys Arg Lys Asp Ser Val Trp Gly Ser Gly Gly Gly 305 310 315 320		
50	Gln Gln Pro Val Asn His Leu Val Lys Glu Ile Asp Met Leu Leu Lys 325 330 335		
	Glu Tyr Leu Leu Ser Gly Asp Ile Ser Glu Ala Glu His Cys Leu Lys 340 345 350		
55	Glu Leu Glu Val Pro His Phe His His Glu Leu Val Tyr Glu Ala Ile		

EP 1 114 862 A2

	355	360	365
5	Val Met Val Leu Glu Ser Thr Gly Glu Ser Ala Phe Lys Met Ile Leu		
	370	375	380
	Asp Leu Leu Lys Ser Leu Trp Lys Ser Ser Thr Ile Thr Ile Asp Gln		
10	385	390	400
	Met Lys Arg Gly Tyr Glu Arg Ile Tyr Asn Glu Ile Pro Asp Ile Asn		
	405	410	415
15	Leu Asp Val Pro His Ser Tyr Ser Val Leu Glu Arg Phe Val Glu Glu		
	420	425	430
	Cys Phe Gln Ala Gly Ile Ile Ser Lys Gln Leu Arg Asp Leu Cys Pro		
20	435	440	445
	Ser Arg Gly Arg Lys Arg Phe Val Ser Glu Gly Asp Gly Gly Arg Leu		
	450	455	460
25	Lys Pro Glu Ser Tyr		
	465		
30	<210> 59		
	<211> 418		
	<212> PRT		
	<213> Mus musculus		
35	<400> 59		
	Met Ala Phe Ile Ala Ala Leu Gly Leu Leu Met Ala Arg Ile Cys Pro		
	1	5	10
			15
40	Ala Val Leu Ser Phe Pro Asp Gly Thr Leu Gly Met Asp Ala Ala Val		
	20	25	30
	Gln Glu Asp His Asp Asn Gly Thr Gln Leu Asp Ser Leu Thr Leu Ala		
45	35	40	45
	Ser Ile Asn Thr Asp Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Lys Glu Leu Val Leu		
	50	55	60
50	Lys Asn Pro Asp Thr Asn Ile Val Phe Ser Pro Leu Ser Ile Ser Ala		
	65	70	75
			80
	Ala Leu Ala Leu Val Ser Leu Gly Ala Lys Gly Asn Thr Leu Glu Glu		
55	85	90	95

EP 1 114 862 A2

	Ile	Leu	Glu	Gly	Leu	Lys	Phe	Asn	Leu	Thr	Glu	Thr	Ser	Glu	Ala	Asp	
					100				105					110			
5	Ile	His	Gln	Gly	Phe	Gly	His	Leu	Leu	Gln	Arg	Leu	Asn	Gln	Pro	Lys	
					115				120					125			
10	Asp	Gln	Val	Gln	Ile	Ser	Thr	Gly	Ser	Ala	Leu	Phe	Ile	Glu	Lys	Arg	
					130				135					140			
15	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	Glu	Phe	Gln	Glu	Lys	Ala	Lys	Thr	Leu	Tyr	Gln	
					145				150					155		160	
20	Ala	Glu	Ala	Phe	Thr	Ala	Asp	Phe	Gln	Gln	Pro	Arg	Gln	Ala	Lys	Lys	
					165				170					175			
25	Leu	Ile	Asn	Asp	Tyr	Val	Arg	Lys	Gln	Thr	Gln	Gly	Met	Ile	Lys	Glu	
					180				185					190			
30	Leu	Val	Ser	Asp	Leu	Asp	Lys	Arg	Thr	Leu	Met	Val	Leu	Val	Asn	Tyr	
					195				200					205			
35	Ile	Tyr	Phe	Lys	Ala	Lys	Trp	Lys	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Leu	Asp	Thr	
					210				215					220			
40	Phe	Lys	Ser	Glu	Phe	Tyr	Ala	Gly	Lys	Arg	Arg	Pro	Val	Ile	Val	Pro	
					225				230					235		240	
45	Met	Met	Ser	Met	Glu	Asp	Leu	Thr	Thr	Pro	Tyr	Phe	Arg	Asp	Glu	Glu	
					245				250					255			
50	Leu	Ser	Cys	Thr	Val	Val	Glu	Leu	Lys	Tyr	Thr	Gly	Asn	Ala	Ser	Ala	
					260				265					270			
55	Leu	Phe	Ile	Leu	Pro	Asp	Gln	Gly	Arg	Met	Gln	Gln	Val	Glu	Ala	Ser	
					275				280					285			
60	Leu	Gln	Pro	Glu	Thr	Leu	Arg	Lys	Trp	Lys	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Arg	
					290				295					300			
65	Met	Ile	Asp	Glu	Leu	His	Leu	Pro	Lys	Phe	Ser	Ile	Ser	Thr	Asp	Tyr	
					305				310					315		320	
70	Ser	Leu	Glu	Asp	Val	Leu	Ser	Lys	Leu	Gly	Ile	Arg	Glu	Val	Phe	Ser	
					325				330					335			
75	Thr	Gln	Ala	Asp	Leu	Ser	Ala	Ile	Thr	Gly	Thr	Lys	Asp	Leu	Arg	Val	
					340				345					350			

EP 1 114 862 A2

Ser Gln Val Val His Lys Ala Val Leu Asp Val Ala Glu Thr Gly Thr
 355 360 365
 5
 Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Val Lys Phe Val Pro Met Ser Ala Lys
 370 375 380
 10
 Leu Tyr Pro Leu Thr Val Tyr Phe Asn Arg Pro Phe Leu Ile Met Ile
 385 390 395 400
 Phe Asp Thr Glu Thr Glu Ile Ala Pro Phe Ile Ala Lys Ile Ala Asn
 405 410 415
 15
 Pro Lys
 20
 <210> 60
 <211> 423
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 60
 Met Glu Arg Met Leu Pro Leu Leu Thr Leu Gly Leu Leu Ala Ala Gly
 1 5 10 15
 30
 Phe Cys Pro Ala Val Leu Cys His Pro Asn Ser Pro Leu Asp Glu Glu
 20 25 30
 35
 Asn Leu Thr Gln Glu Asn Gln Asp Arg Gly Thr His Val Asp Leu Gly
 35 40 45
 Leu Ala Ser Ala Asn Val Asp Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Lys Gln Leu
 50 55 60
 40
 Val Leu Lys Ala Pro Asp Lys Asn Val Ile Phe Ser Pro Leu Ser Ile
 65 70 75 80
 45
 Ser Thr Ala Leu Ala Phe Leu Ser Leu Gly Ala His Asn Thr Thr Leu
 85 90 95
 Thr Glu Ile Leu Lys Gly Leu Lys Phe Asn Leu Thr Glu Thr Ser Glu
 100 105 110
 50
 Ala Glu Ile His Gln Ser Phe Gln His Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln
 115 120 125
 55
 Ser Ser Asp Glu Leu Gln Leu Ser Met Gly Asn Ala Met Phe Val Lys
 130 135 140

EP 1 114 862 A2

5	Glu Gln Leu Ser Leu Leu Asp Arg Phe Thr Glu Asp Ala Lys Arg Leu	145	150	155	160
	Tyr Gly Ser Glu Ala Phe Ala Thr Asp Phe Gln Asp Ser Ala Ala Ala	165	170	175	
10	Lys Lys Leu Ile Asn Asp Tyr Val Lys Asn Gly Thr Arg Gly Lys Ile	180	185	190	
	Thr Asp Leu Ile Lys Asp Leu Asp Ser Gln Thr Met Met Val Leu Val	195	200	205	
	Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Ala Lys Trp Glu Met Pro Phe Asp Pro Gln	210	215	220	
20	Asp Thr His Gln Ser Arg Phe Tyr Leu Ser Lys Lys Lys Trp Val Met	225	230	235	240
	Val Pro Met Met Ser Leu His His Leu Thr Ile Pro Tyr Phe Arg Asp	245	250	255	
	Glu Glu Leu Ser Cys Thr Val Val Glu Leu Lys Tyr Thr Gly Asn Ala	260	265	270	
30	Ser Ala Leu Phe Ile Leu Pro Asp Gln Asp Lys Met Glu Glu Val Glu	275	280	285	
	Ala Met Leu Leu Pro Glu Thr Leu Lys Arg Trp Arg Asp Ser Leu Glu	290	295	300	
	Phe Arg Glu Ile Gly Glu Leu Tyr Leu Pro Lys Phe Ser Ile Ser Arg	305	310	315	320
40	Asp Tyr Asn Leu Asn Asp Ile Leu Leu Gln Leu Gly Ile Glu Glu Ala	325	330	335	
	Phe Thr Ser Lys Ala Asp Leu Ser Gly Ile Thr Gly Ala Arg Asn Leu	340	345	350	
	Ala Val Ser Gln Val Val His Lys Ala Val Leu Asp Val Phe Glu Glu	355	360	365	
50	Gly Thr Glu Ala Ser Ala Ala Thr Ala Val Lys Ile Thr Leu Leu Ser	370	375	380	
	Ala Leu Val Glu Thr Arg Thr Ile Val Arg Phe Asn Arg Pro Phe Leu	385	390	395	400

EP 1 114 862 A2

Met Ile Ile Val Pro Thr Asp Thr Gln Asn Ile Phe Phe Met Ser Lys
5 405 410 415

Val Thr Asn Pro Lys Gln Ala
420

10

<210> 61
<211> 542
<212> DNA
15 <213> Mus musculus

<400> 61
agcagktata tgtttattga tcctttgctc ctacctcttt attctggttg gtggtgttcc 60
20 tcttttgtgt gaggttggtc agctgggaac taaaagaaag gctactttgt tctaagtagg 120
agtgccaggg gaaaggatct gctctgacct acagacccca tgcagctgca gaagtgaggg 180
ctctaactct gtgccagatg tggacaaagt gaggagatcc tgcagggggg cagtgcctgg 240
aggcaaaaggc tggagaagtg aaagagttag gcagactggg caccaagtag tcctagatgc 300
25 tgcggataga cacggggcag caagctttcc tcttggtcca tatgggttgg cctgtaagg 360
tgcacagtc catcaaraca gcaaggctga agggagacat aaccagagtc taaactggga 420
ctgagcttac ttgatggggc ccangctttt ggggtggaggc asatacaggg agagagcagg 480
gggtgggggac aaaanaaatt tcangctcaa gaacatgggc tngtgctcca aaaaatcttg 540
ga 542

30

<210> 62
<211> 2035
<212> DNA
35 <213> Mus musculus

<400> 62
cacgagcaca gaggctggca gctggctggt tttagctctg cagactgcag aacacagaag 60
40 atggctttca ttgcagctct ggggctcttg atggctggga tctgccctgc tgtcctctgc 120
ttcccagatg gcacgttggg aatggatgct gcagtcctag aagaccatga caatgggaca 180
caactggaca gtctcacatt ggcctccatc aacactgact ttgccttcag cctctacaag 240
gagctgggtt tgaagaatcc agataaaaat attgtcttct cccacttag catctcagcg 300
45 gccttggttg tcatgtccct gggagcaaaag ggcaacaccc tgggaagagat tctagaagg 360
ctcaagttca atcttacaga gacctctgag gcagacatcc accagggtt tgggcacctc 420
ctacagaggc tcaaccagcc aaaggaccag gtacagatca gcacgggtag tgcctgttt 480
attgaaaagc gccagcagat cctgacagaa ttccaggaga aggcaaaagc tctgtaccag 540
gctgaggcct tcacagcaga cttccagcag cctcgacagg ccaaaaagct catcaatgac 600
50 tatgtgagga aacagaccca ggggatgacg aaggaactgg tctcagacct ggataaaaag 660
acattgatgg tgctggtgaa ttatatctac tttaaagcca aatggaaggc gccctttgac 720
cctcttgaca cgttcaagtc tgagttctac tgcggcaaga ggaggcccgt gatagtgcc 780
atgatgagca tggaggacct gaccacaccc tacttccgag atgaggagct gtcctgcact 840
gtggtggagc tgaagtacac aggaaatgcc agcgcctgt tcatcctccc tgaccagggc 900
55 aggatgcagc aggtggaagc cagcttacia ccagagaccc tgaggaagtg gaagaattct 960

ctgaaaccca ggatgataga tgagctccac ctgcccgaagt tctccatctc caccgactac 1020
 agcctggagg atgtcctttc aaagctgggc atcagggaag tcttctccac acaggctgac 1080
 5 ctgtctgcaa tcacaggaac caaggtcttg agagtgtctc aggtggcca caaggctgtg 1140
 ctggatgtgg ctgagacagg cacagaagca gctgctgcca ctggagtcaa atttgtccca 1200
 atgtctgcga aactgtaccc tctgactgta tatttcaatc ggcccttcct gataatgac 1260
 tttgacacag aaactgaaat tgcccccttt atagccaaga tagccaaccc caaatgagac 1320
 10 tagaactccc caagtgttga cgcttcttcc cgggagccag gcattgagcc tgtctgtggg 1380
 tctocatgtg cattttggct tccatgctct gcttggcctt ggcatgcctg gattagatag 1440
 tgactaactg tgttataacc tcatgtacag acatccctgt gggaagtcag tgccgtgtctc 1500
 ccagacttct tggtagcact agcccatgtt cctgagcctg aaatttgtct tgtcccctac 1560
 ccctgtcttc tccctgtatc tgccctccac caaaagcctg ggccccatca agtaagctca 1620
 15 gtcccagttt agactctggt tatgtctccc ttcagccttg ctgtcttgat gggactgtgc 1680
 aaccttacag gccaaacccat atggaccaag aggaaagctt ggctggcccg tgtctatccg 1740
 cagcatctag gactacttgg tgcccagtct gcctcactct ttcatttctc caggctttgc 1800
 ctccaggcac tgccccctg caggatctcc tcactttgtc cacatctggc acagagttag 1860
 20 agccctcact tctgcagctg catggggctt gtgggtcaga gcagatcctt tcccctggca 1920
 ctccacttta gaacaaagta gcctttcttt tagttcccag ctgaccaacc tcacacaaaa 1980
 gaggaacacc aaccagaata aagaggtagg agcaaaggat caataaacat gtaac 2035

25 <210> 63
 <211> 120
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

30 <400> 63
 accacagtcc atgccatcac tgccaccag aagactgtgg atggcccctc tggaaagctg 60
 tggcgtgatg gccgtggggc tgcccagaac atcatccctg catccactgg tgetgccaag 120

35 <210> 64
 <211> 1310
 <212> DNA
 40 <213> Mus musculus

<400> 64
 actgcagaac acagaagatg gctttcattg cagctctggg gctcttgatg gctaggatct 60
 45 gccctgctgt cctctccttc ccagatggca cgttgggaat ggatgctgca gtccaagaag 120
 accatgacaa tgggacacaa ctggacagtc tcacattggc ctccatcaac actgactttg 180
 ccttcagcct ctacaaggag ctggttttga agaattccaga taaaaatatt gtcttctccc 240
 cacttagcat ctcagcggcc ttggccctcg tgtccctggg agcaaagggc aacaccctgg 300
 aagagattct agaaggtctc aagtccaatc ttacagagac ctctgaggca gacatccacc 360
 50 agggctttgg gcacctcta cagaggtcca accagccaaa ggaccaggta cagatcagca 420
 cgggtagtgc cctgtttatt gaaaagcgcc agcagatcct gacagaatc caggagaagg 480
 caaagactct gtaccaggct gaggccttca cagcagactt ccagcagcct cgacaggcca 540
 aaaagctcat caatgactat gtgaggaac agaccagggt gatgatcaag gaactgggtct 600
 55 cagacctgga taaaaggaca ttgatgtgac tgggtgaatta tatctacttt aaagccaaat 660
 ggaaggtgcc ctttgaccct cttgacacgt tcaagtctga gttctacggt ggcaagagga 720

EP 1 114 862 A2

5 ggccccgtgat agtgcccatg atgagcatgg aggacctgac cacaccctac ttccgagatg 780
 aggagctgtc ctgcactgtg gtggagctga agtacacagg aaatgccagc gccctgttca 840
 tcctccctga ccagggcagg atgcagcagg tggaagccag cttacaacca gagaccctga 900
 ggaagtggaa gaattctctg aaaccacagga tgatagatga gctccacctg cccaagtctt 960
 ccatctccac cgactacagc ctggaggatg tcctttcaaa gctgggcacg agggaagtct 1020
 tctccacaca ggctgacctg tctgcaatca caggaaccaa ggatctgaga gtctctcagg 1080
 10 tgggtccacaa ggctgtgctg gatgtggctg agacaggcac agaagcagct gctgccactg 1140
 gagtcaaatt tgtcccaatg tctgcgaaac tgtacctctt gactgtatat ttcaatcggc 1200
 ctttctctgat aatgatcttt gacacagaaa ctgaaattgc cccctttata gccagatag 1260
 ccaaccccaa atgagactag aactcccaaa gtgttgacgc ttcttcccg 1310

15

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

20

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Universal
primer

25

<400> 65

agcgtggctg cggccgaggt

20

30

<210> 66

<211> 21

<212> DNA

35

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Universal
primer

40

<400> 66

tccagttgtg tccattgtc a

21

45

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

50

<213> Mus musculus

<400> 67

ctgtctctctg ctccccagat g

21

55

<210> 68

EP 1 114 862 A2

	<211> 21	
	<212> DNA	
5	<213> Mus musculus	
	<400> 68	
	tccagttgtg tcccattgtc a	21
10		
	<210> 69	
	<211> 19	
	<212> DNA	
15	<213> Mus musculus	
	<400> 69	
	atcaacggga agcccatca	19
20		
	<210> 70	
	<211> 20	
	<212> DNA	
25	<213> Mus musculus	
	<400> 70	
	gacataactca gcaccggcct	20
30		
	<210> 71	
	<211> 30	
	<212> DNA	
35	<213> Mus musculus	
	<400> 71	
	actgcagaac acagaagatg gctttcattg	30
40		
	<210> 72	
	<211> 30	
	<212> DNA	
45	<213> Mus musculus	
	<400> 72	
	ccgggaagaa gcgtcaacac ttggggagtt	30
50		
	<210> 73	
	<211> 30	
	<212> DNA	
55	<213> Homo sapiens	

EP 1 114 862 A2

5	<400> 73 aactcagctg aactcacatc tcccgtcaac	30
10	<210> 74 <211> 30 <212> DNA <213> Homo sapiens	
15	<400> 74 gtctgaaaga actagcctgt ccagccagta	30
20	<210> 75 <211> 22 <212> DNA <213> Homo sapiens	
25	<400> 75 catgggtgtg aaccatgaga ag	22
30	<210> 76 <211> 21 <212> DNA <213> Homo sapiens	
35	<400> 76 ctaagcagtt ggtggtgcag g	21
40	<210> 77 <211> 19 <212> DNA <213> Homo sapiens	
45	<400> 77 gaggccattt ccagcgact	19
50	<210> 78 <211> 20 <212> DNA <213> Homo sapiens	
55	<400> 78 gaataacccg acatggcgtc	20

```

5      <210> 79
      <211> 43
      <212> DNA
      <213> Künstliche Sequenz

10     <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Antisense
           primer that fuses the T7 RNA polymerase promoter
           with a region homologous to human MRP8

15     <400> 79
      taatacgact cactataggg cccacgcca tctttatcac cag
                                                    43

20     <210> 80
      <211> 43
      <212> DNA
      <213> Künstliche Sequenz

25     <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Sense primer
           that fuses the T3 RNA polymerase promoter with a
           region homologous to human MRP8

30     <400> 80
      aattaaccct cactaaaggg ggaatttcca tgccgtctac agg
                                                    43

35     <210> 81
      <211> 42
      <212> DNA
      <213> Künstliche Sequenz

40     <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Antisense
           primer that fuses the T3 RNA polymerase promoter
           with a region homologous to human p68 helicase

45     <400> 81
      aattaaccct cactaaaggg ggcaacatta cttccatatt gc
                                                    42

50     <210> 82
      <211> 41
      <212> DNA
      <213> Künstliche Sequenz
55

```

EP 1 114 862 A2

<220>
 5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense primer
 that fuses the T7 RNA polymerase promoter with a
 region homologous to human p68 helicase

 <400> 82
 10 taataacgact cactataggg cgagacaggg aaaactatga c 41

 <210> 83
 15 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

 <400> 83
 20 ccttatctct gtgcttcggg aa 22

 <210> 84
 25 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

 <400> 84
 30 cgacctgaac ctctgtcttc g 21

 <210> 85
 35 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 85
 40 Arg Glu Phe Gln Arg Gly Thr Cys Ser Arg Pro Asp Thr Glu Cys
 1 5 10 15

 <210> 86
 45 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 86
 50 Arg Glu Tyr Gln Arg Gly Asn Cys Asn Arg Gly Glu Asn Asp Cys Arg
 1 5 10 15

 55

EP 1 114 862 A2

5 <210> 87
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 10 <400> 87
 Cys Asp Glu Leu Thr Arg Lys Met Arg Arg Asp Gly Trp Pro Ala
 1 5 10 15

 15 <210> 88
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 88
 Asn Thr Phe Arg Asp Arg Glu Asn Tyr Asp Arg Gly Tyr Ser Ser Cys
 1 5 10 15

 25 <210> 89
 <211> 175
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 89
 Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Gly Asn Phe Ser Ser Arg Ser Cys Gly
 1 5 10 15

 35 Asp Tyr Leu Arg Tyr Pro Ala Ser Ser Arg Gly Phe Ser Tyr Pro Ser
 20 25 30

 40 Asn Leu Val Tyr Ser Thr Asp Leu Cys Ser Pro Ser Thr Cys Gln Leu
 35 40 45

 Gly Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Cys Gln Glu Ile Cys Trp Glu Pro Thr
 50 55 60

 45 Ser Cys Gln Thr Ser Tyr Val Glu Ser Ser Pro Cys Gln Thr Ser Cys
 65 70 75 80

 50 Tyr Arg Pro Arg Thr Ser Leu Leu Cys Ser Pro Cys Lys Thr Thr Tyr
 85 90 95

 Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gly Ser Ser Ser Cys Arg Ser Leu Gly Tyr
 100 105 110

 55 Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Val Gly Cys Gly Ser Ser Gly Val Arg

EP 1 114 862 A2

	115	120	125
5	Ser Leu Gly Tyr Gly Ser Cys Gly Phe Pro Ser Leu Gly Tyr Gly Ser		
	130	135	140
	Gly Phe Cys Arg Pro Thr Tyr Leu Ala Ser Arg Ser Cys Gln Ser Pro		
10	145	150	155 160
	Cys Tyr Arg Pro Ala Tyr Gly Ser Thr Phe Cys Arg Ser Thr Cys		
	165	170	175
15	<210> 90		
	<211> 193		
	<212> PRT		
20	<213> Homo sapiens		
	<400> 90		
	Met Trp His Ala Asn Ser Glu Ser Ser Gln Cys Asn Ser Ala Glu Leu		
25	1	5	10 15
	Thr Ser Pro Ile Asn Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Gly Asn Phe Ser		
	20	25	30
30	Ser Arg Ser Cys Gly Gly Tyr Leu His Tyr Pro Ala Ser Ser Cys Gly		
	35	40	45
	Phe Ser Tyr Pro Ser Asn Gln Val Tyr Ser Thr Asp Leu Cys Ser Pro		
35	50	55	60
	Ser Thr Cys Gln Leu Gly Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Cys Gln Gln Thr		
	65	70	75 80
40	Cys Trp Glu Pro Thr Ser Cys Gln Thr Ser Tyr Val Glu Ser Ser Pro		
	85	90	95
	Cys Gln Thr Ser Cys Tyr Arg Pro Arg Thr Ser Leu Leu Cys Ser Pro		
45	100	105	110
	Cys Gln Thr Thr Tyr Ser Gly Ser Leu Gly Phe Gly Ser Ser Ser Cys		
	115	120	125
50	Arg Ser Leu Gly Tyr Gly Ser Arg Ser Cys Tyr Ser Val Gly Cys Gly		
	130	135	140
	Ser Ser Gly Phe Arg Ser Leu Gly Tyr Gly Gly Cys Gly Phe Pro Ser		
55	145	150	155 160

EP 1 114 862 A2

Leu Gly Tyr Gly Val Gly Phe Cys Arg Pro Thr Tyr Leu Ala Ser Arg
165 170 175

5 Ser Cys Gln Ser Ser Cys Tyr Arg Pro Thr Cys Gly Ser Gly Phe Tyr
180 185 190

10 Tyr

15 <210> 91
<211> 172
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 91
Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Arg Asn Phe Ser Ser Cys Ser His Gly
1 5 10 15

25 Gly Tyr Leu His Tyr Pro Gly Ser Ser Cys Gly Ser Ser Tyr Pro Ser
20 25 30

30 Asn Leu Val Tyr Ser Thr Asp Leu Cys Ser Pro Ser Thr Cys Gln Leu
35 40 45

35 Gly Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Cys Gln Glu Thr Cys Trp Arg Pro Asn
50 55 60

40 Ser Cys Gln Thr Leu Cys Val Glu Ser Ser Pro Cys His Thr Ser Cys
65 70 75 80

45 Tyr Tyr Pro Arg Thr His Met Leu Cys Asn Ser Cys Leu Thr Met His
85 90 95

50 Val Gly Ser Arg Gly Phe Gly Ser Asn Ser Cys Cys Ser Leu Ser Cys
100 105 110

55 Gly Ser Arg Ser Cys Ser Ser Leu Gly Cys Gly Ser Asn Gly Phe Arg
115 120 125

60 Tyr Leu Asn Tyr Arg Ile His Thr Ser Pro Ser Gln Ser Tyr Arg Ser
130 135 140

65 Arg Phe Cys His Pro Ile Tyr Phe Pro Pro Arg Arg Trp Phe His Ser
145 150 155 160

70 Ser Cys Tyr Gln Pro Phe Cys Arg Ser Gly Phe Tyr
165 170

EP 1 114 862 A2

5 <210> 92
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 10 <400> 92
 Met Ser Tyr Asn Cys Cys Ser Arg Asn Phe Ser Ser Arg Ser Phe Gly
 1 5 10 15
 15 Gly Tyr Leu Tyr Tyr Pro Gly Ser Tyr Pro Ser Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Thr Ala Leu Cys Ser Pro Ser Thr Cys Gln Leu Arg Ser Ser Leu Tyr
 35 40 45
 20 Arg Asp Cys Gln Lys Thr Cys Trp Glu Pro Ala Ser Cys Gln Lys Ser
 50 55 60
 25 Cys Tyr Arg Pro Arg Thr Ser Ile Leu Cys Cys Pro Cys Gln Thr Thr
 65 70 75 80
 Cys Ser Gly Ser Leu Gly Phe Arg Ser Ser Ser Cys Arg Ser Gln Gly
 85 90 95
 30 Tyr Gly Ser Arg Cys Cys Tyr Ser Leu Gly Asn Gly Ser Ser Gly Phe
 100 105 110
 35 Arg Phe Leu Lys Tyr Gly Gly Cys Gly Phe Pro Ser Leu Ser Tyr Gly
 115 120 125
 Ser Arg Phe Cys Tyr Pro Asn Tyr Leu Ala Ser Gly Ala Trp Gln Ser
 130 135 140
 40 Ser Cys Tyr Arg Pro Ile Cys Gly Ser Arg Phe Tyr Gln Phe Thr Cys
 145 150 155 160
 45

 50 <210> 93
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 55 <400> 93

EP 1 114 862 A2

Met Ser Tyr Asn Cys Ser Ser Gly Asn Phe Ser Ser Cys Cys Phe Gly
1 5 10 15

5 Ser Tyr Leu Arg Tyr Pro Val Ser Thr Tyr Asn Leu Phe Tyr Pro Ser
20 25 30

10 Asn Ala Ile Tyr Ser Pro Asn Thr Cys Gln Leu Gly Ser Ser Leu Tyr
35 40 45

Asn Gly Cys Gln Glu Thr Tyr Cys Glu Pro Thr Ser Cys Gln Thr Ser
50 55 60

15 Cys Thr Leu Ala Arg Ser Tyr Gln Thr Ser Cys Tyr Cys Pro Lys Asn
65 70 75 80

20 Ser Ile Phe Cys Ser Pro Arg Gln Thr Asn Tyr Ile Arg Ser Leu Gly
85 90 95

Cys Gly Asn Thr Gly Leu Gly Ser Leu Gly Cys Gly Ser Thr Gly Phe
100 105 110

25 Gln Ser Leu Asp Cys Gly Ser Ser Phe Tyr His Pro Thr Thr Phe Ser
115 120 125

30 Ser Arg Asn Phe Gln Ala Thr Cys Tyr
130 135

35 <210> 94
<211> 163
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 94
Met Ser Phe Asn Cys Ser Thr Arg Asn Cys Ser Ser Arg Pro Ile Gly
1 5 10 15

45 Gly Arg Cys Ile Val Pro Val Ala Gln Val Thr Thr Thr Ser Thr Thr
20 25 30

Asp Ala Asp Cys Leu Gly Gly Ile Cys Leu Pro Ser Ser Phe Gln Thr
35 40 45

50 Gly Ser Trp Leu Leu Asp His Cys Gln Glu Thr Cys Cys Glu Pro Thr
50 55 60

55 Ala Cys Gln Pro Thr Cys Tyr Arg Arg Thr Ser Cys Val Ser Asn Pro
65 70 75 80

EP 1 114 862 A2

5 Cys Gln Val Thr Cys Ser Arg Gln Thr Thr Cys Ile Ser Asn Pro Cys
 85 90 95
 Ser Thr Thr Tyr Ser Arg Pro Leu Thr Phe Val Ser Ser Gly Cys Gln
 100 105 110
 10 Pro Leu Gly Gly Ile Ser Ser Val Cys Gln Pro Val Gly Gly Ile Ser
 115 120 125
 Thr Val Cys Gln Pro Val Gly Gly Val Ser Thr Val Cys Gln Pro Ala
 15 130 135 140
 Cys Gly Val Ser Arg Thr Tyr Gln Gln Ser Cys Val Ser Ser Cys Arg
 145 150 155 160
 20 Arg Thr Cys

25 <210> 95
 <211> 671
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <400> 95
 aactcacatc tcccgtcaac atgtectaca actgctgctc tggaaacttc tectcccgct 60
 cctgtggtga ctacctgcgc taccagcat cctcactggg ctttctctac cccageaatc 120
 tggctctacag cactgacctc tgctctccca gcacctgcca gctgggttcc tctctctata 180
 35 ggggctgtca ggagatctgc tgggagccca ccagctgcca gacgtcctat gtggagtcca 240
 gccctgcca gacctcctgc taccgcccc gaacctcctt gctctgcagt ccttgcaaga 300
 cgacttactc tgggtctcta ggttttgat ccagcagctg ccgtccctg ggctatggat 360
 cgaggagctg ctactcagtg ggctgtgggt ccagtgggtg cagatccctg gggtatggaa 420
 40 gctgtggctt cccttccctc ggctatggat ctggattctg ccgcccacc tacttggctt 480
 ctaggagctg ccagtctct tgttacagac cagcctatgg atcaaccttc tgcagatcaa 540
 cttgctgaat ttccagacct tttaagcaaa gtgtctcagt ctctacgtag agctgttctc 600
 ataggcattt ccagcaatgt gagctaacc ctcttactac tagctcttca tctttctctc 660
 45 ggcacatcaagt a 671

50 <210> 96
 <211> 697
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <400> 96
 atataaatgg tctgtccag atgtggcatg caaactcaga atcttctcag tgtaactcag 60
 ctgaactcac atctcccatc aacatgtctt acaactgctg ctctggaaac ttctcctccc 120

EP 1 114 862 A2

gctcctgtgg tggtacctg cactaccag cctcctctg tggttttcc taccaccagca 180
accagggtcta cagcactgac ctctgctctc ccagcacgtg ccagctgggt tctctctctc 240
5 ataggggctg tcagcagacc tgctgggagc ccaccagctg ccagacatcc tatgtggagt 300
ccagccctg ccagacctcc tgctaccgtc ccagaacctc ctgctctgc agtccctgcc 360
agacaactta ctctgggtct ctaggctttg gatccagcag ctgccgctcc ctgggctatg 420
gatcgaggag ctgctactca gtgggtgtg ggtccagtgg ctccagatcc ctgggttatg 480
gaggctgtgg ctccctctcc ctgggctatg gcgttgatt ctgccgcca acctacttgg 540
10 cttctaggag ctgccagtct tcttgctaca gaccaacttg tggatcaggc ttctactatt 600
gatcatcttg ttaaattgct gattttgttg gctaattgct tcaatgcctc tactcataac 660
ctttattgtc ttcacatgt acagaaagaa ttagcct 697

15
<210> 97
<211> 637
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens

<400> 97
ctcacatctt cccgtcaaca tgctctacaa ctgttgcctc agaaacttct cctcctgctc 60
ccacgggggt tacttgact acccaggctc ctctgtggc tcttctacc ccagcaacct 120
25 ggtctacagc actgacctct gctctcccag cactgccag ctgggttctc ctctctatag 180
gggctgtcag gagacctgct ggaggcccaa cagctgtcag acattgtgtg ttgagtccag 240
ccctgccac acctctgct actaccocag gactcacatg ctctgcaatt cttgcctgac 300
tatgcatgtt gggctctcggg gttttggatc caatagctgc tgctccctga gctgtggatc 360
caggagctgc tctcactgg gctgtggatc caatggctc agatatctga attatagaat 420
30 ccatacctcc ccttcccaga gttatagatc cagattctgc catccaatct atttccacc 480
tagaagggtg ttccattcat cttgttatca gccattctgt agatctggtt tctactgact 540
aatgtggtga ctggtaaaac tcatttgaga aatgcataat ctttagtaag gtcactctgt 600
aatttcttcc ttgagaagt attctaatat tattgat 637

35
<210> 98
<211> 603
40 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 98
tgaactccca tctctcatca gcatgtccta caactgctgc tctagaaact tctcctcccg 60
45 ctcttttggg ggctacctgt actaccagg ctctacccc agcagcctgg tctacagcac 120
tgccctctgc tctcccagca cctgccagct gcgttctct ctctacaggg actgtcagaa 180
gacctgctgg gagcccgcca gctgccagaa atctgtctac cgtcccagga cctccatcct 240
ctgctgtccc tgtcagacga cttgctctgg atctctaggc ttctgggtcca gcagctgtcg 300
50 ctcccagggc tatggatcta ggtgctgcta ctgctggga aatggatcca gtggcttcag 360
attcctgaaa tatggagget gtggttttcc ttccctgagt tacggatcca gattctgcta 420
cccaaaactac ttggcttctg gagcctggca gtcttcttgt tacagaccaa tctgtggatc 480
tcgcttctat caattcacct gctaaatttc tagatccttt tgagtattgg gatcaaagtc 540
tctactgaat gcagccatta ttttcattct tgccagatcc caatatcttt ttattcttcc 600
55 acc 603

EP 1 114 862 A2

5 <210> 99
 <211> 531
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <400> 99
 gagctcagaa ctccctgttaa catgtcttac aactgcagct ctggaaactt ctccctcctgc 60
 tgtttttgaa gttacctgag gtatccagtt tccacttata atttgttcta ccccagcaat 120
 gccatctatt ctccaaatac ctgccaaactg ggctcctctc tctacaatgg ctgtcaggag 180
 15 acctactgtg agcccaccag ctgccagaca tcctgcactt tggccagatc ctatcagaca 240
 tcctgttact gccc aaagaa ttccatcttc tgcagtcccc gccagactaa ctacataaga 300
 tcctctggat gtggaaacac tggccttgga tctcttggtt gtggaagcac tggcttccaa 360
 tctctggact gtgggtccag cttctaccac ccaactacct ttcatccag gaatttccag 420
 gcaacttggt actaaccagc ctttgggtct cgcctttttg gatcatctta ctgaatatc 480
 20 tccattctct catgattatt tctgtactct atggaactgc aacactcagc c 531

25 <210> 100
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <400> 100
 gcagccctct gtctgacatc atgtccttca actgctccac aagaaattgc tcttcaggc 60
 ccattggagg acgctgcatt gtccagtggt cccaagttac cagcacttcc accactgatg 120
 ctgactgect gggcggcatc tgtttgccca gtcccttcca gactggctct tggctcctgg 180
 accactgtca agagacctgc tgtgagccca ctgcttgcca gccaacctgt taccggcgaa 240
 35 cttcatgtgt ctccaacct tggcaggatga cttgctctcg acaaactacc tgtatttcca 300
 accctgtctc aactacctac agccggcgcg tcacctttgt ctctagtggg tgtcagcccc 360
 tgggaggcat ctccagtgtc tgccaaccag tgggcggcat ctctactgtc tgccaaccag 420
 tgggaggagt ctctactgtc tgccagccag cctgtggggt ctccaggacg tatcagcagt 480
 40 cctgcgtgtc cagctgccga agaacctgct aagtgtgtag gagccagtga gcgaatcaag 540
 actccacgac ctgccagctg ttccaggat cttccagcat gctgcttgtc cctgaatagc 600
 tcttcatag 609

45 <210> 101
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

50 <400> 101
 Met Ala Asn Lys Ala Pro Ser Gln Met Glu Arg Ser Ile Thr Thr Ile
 1 5 10 15

55 Ile Asp Thr Phe His Gln Tyr Ser Arg Lys Glu Gly His Pro Asp Thr

EP 1 114 862 A2

	20	25	30
5	Leu Ser Lys Lys Glu Phe Arg Gln Met Val Glu Ala Gln Leu Ala Thr		
	35	40	45
	Phe Met Lys Lys Glu Lys Arg Asn Glu Ala Leu Ile Asn Asp Ile Met		
10	50	55	60
	Glu Asp Leu Asp Thr Asn Gln Asp Asn Gln Leu Ser Phe Glu Glu Cys		
	65	70	75 80
15	Met Met Leu Met Ala Lys Leu Ile Phe Ala Cys His Glu Lys Leu His		
	85	90	95
	Glu Asn Asn Pro Arg Gly His Gly His Ser His Gly Lys Gly Cys Gly		
20	100	105	110
	Lys		
25			
	<210> 102		
	<211> 114		
	<212> PRT		
30	<213> Homo sapiens		
	<400> 102		
	Met Thr Cys Lys Met Ser Gln Leu Glu Arg Asn Ile Glu Thr Ile Ile		
35	1	5	10 15
	Asn Thr Phe His Gln Tyr Ser Val Lys Leu Gly His Pro Asp Thr Leu		
	20	25	30
40	Asn Gln Gly Glu Phe Lys Glu Leu Val Arg Lys Asp Leu Gln Asn Phe		
	35	40	45
	Leu Lys Lys Glu Asn Lys Asn Glu Lys Val Ile Glu His Ile Met Glu		
45	50	55	60
	Asp Leu Asp Thr Asn Ala Asp Lys Gln Leu Ser Phe Glu Glu Phe Ile		
	65	70	75 80
50	Met Leu Met Ala Arg Leu Thr Trp Ala Ser His Glu Lys Met His Glu		
	85	90	95
	Gly Asp Glu Gly Pro Gly His His His Lys Pro Gly Leu Gly Glu Gly		
55	100	105	110

EP 1 114 862 A2

Thr Pro

5

<210> 103

<211> 341

<212> PRT

10

<213> Mus musculus

<400> 103

15	Met	Ala	Val	Ser	Val	Thr	Pro	Ile	Arg	Asp	Thr	Lys	Trp	Leu	Thr	Leu
	1				5						10				15	
	Glu	Val	Cys	Arg	Glu	Phe	Gln	Arg	Gly	Thr	Cys	Ser	Arg	Pro	Asp	Thr
				20					25					30		
20	Glu	Cys	Lys	Phe	Ala	His	Pro	Ser	Lys	Ser	Cys	Gln	Val	Glu	Asn	Gly
			35						40					45		
	Arg	Val	Ile	Ala	Cys	Phe	Asp	Ser	Leu	Lys	Gly	Arg	Cys	Ser	Arg	Glu
25			50					55					60			
	Asn	Cys	Lys	Tyr	Leu	His	Pro	Pro	Pro	His	Leu	Lys	Thr	Gln	Leu	Glu
	65					70					75				80	
30	Ile	Asn	Gly	Arg	Asn	Asn	Leu	Ile	Gln	Gln	Lys	Asn	Met	Ala	Met	Leu
					85					90					95	
	Ala	Gln	Gln	Met	Gln	Leu	Ala	Asn	Ala	Met	Met	Pro	Gly	Ala	Pro	Leu
35				100					105					110		
	Gln	Pro	Val	Pro	Met	Phe	Ser	Val	Ala	Pro	Ser	Leu	Ala	Thr	Ser	Ala
			115					120					125			
40	Ser	Ala	Ala	Phe	Asn	Pro	Tyr	Leu	Gly	Pro	Val	Ser	Pro	Ser	Leu	Val
			130				135					140				
	Pro	Ala	Glu	Ile	Leu	Pro	Thr	Ala	Pro	Met	Leu	Val	Thr	Gly	Asn	Pro
45	145				150					155					160	
	Gly	Val	Pro	Val	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gln	Lys	Leu	Met
				165				170						175		
50	Arg	Thr	Asp	Arg	Leu	Glu	Val	Cys	Arg	Glu	Tyr	Gln	Arg	Gly	Asn	Cys
			180					185					190			
	Asn	Arg	Gly	Glu	Asn	Asp	Cys	Arg	Phe	Ala	His	Pro	Ala	Asp	Ser	Thr
55			195				200						205			

EP 1 114 862 A2

5 Met Ile Asp Thr Asn Asp Asn Thr Val Thr Val Cys Met Asp Tyr Ile
 210 215 220
 Lys Gly Arg Cys Ser Arg Glu Lys Cys Lys Tyr Phe His Pro Pro Ala
 225 230 235 240
 10 His Leu Gln Ala Lys Ile Lys Ala Ala Gln Tyr Gln Val Asn Gln Ala
 245 250 255
 Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Met Gly Ile Pro Gln
 15 260 265 270
 Ala Val Leu Pro Pro Leu Pro Lys Arg Pro Ala Leu Glu Lys Thr Asn
 275 280 285
 20 Gly Ala Thr Ala Val Phe Asn Thr Gly Ile Phe Gln Tyr Gln Gln Ala
 290 295 300
 Leu Ala Asn Met Gln Leu Gln Gln His Thr Ala Phe Leu Pro Pro Gly
 25 305 310 315 320
 Ser Ile Leu Cys Met Thr Pro Ala Thr Ser Val Asp Thr His Asn Ile
 325 330 335
 30 Cys Arg Thr Ser Asp
 340
 35 <210> 104
 <211> 370
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 104
 Met Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Arg Asp Thr Lys Trp Leu Thr Leu
 1 5 10 15
 45 Glu Val Cys Arg Glu Phe Gln Arg Gly Thr Cys Ser Arg Pro Asp Thr
 20 25 30
 Glu Cys Lys Phe Ala His Pro Ser Lys Ser Cys Gln Val Glu Asn Gly
 35 40 45
 50 Arg Val Ile Ala Cys Phe Asp Ser Leu Lys Gly Arg Cys Ser Arg Glu
 50 55 60
 55 Asn Cys Lys Tyr Leu His Pro Pro Pro His Leu Lys Thr Gln Leu Glu

EP 1 114 862 A2

	65	70	75	80
5	Ile Asn Gly Arg Asn Asn Leu Ile Gln Gln Lys Asn Met Ala Met Leu	85	90	95
10	Ala Gln Gln Met Gln Leu Ala Asn Ala Met Met Pro Gly Ala Pro Leu	100	105	110
	Gln Pro Val Pro Met Phe Ser Val Ala Pro Ser Leu Ala Thr Asn Ala	115	120	125
15	Ser Ala Ala Ala Phe Asn Pro Tyr Leu Gly Pro Val Ser Pro Ser Leu	130	135	140
20	Val Pro Ala Glu Ile Leu Pro Thr Ala Pro Met Leu Val Thr Gly Asn	145	150	155
	Pro Gly Val Pro Val Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gln Lys Leu	165	170	175
25	Met Arg Thr Asp Arg Leu Glu Val Cys Arg Glu Tyr Gln Arg Gly Asn	180	185	190
30	Cys Asn Arg Gly Glu Asn Asp Cys Arg Phe Ala His Pro Ala Asp Ser	195	200	205
	Thr Met Ile Asp Thr Asn Asp Asn Thr Val Thr Val Cys Met Asp Tyr	210	215	220
35	Ile Lys Gly Arg Cys Ser Arg Glu Lys Cys Lys Tyr Phe His Pro Pro	225	230	235
40	Ala His Leu Gln Ala Lys Ile Lys Ala Ala Gln Tyr Gln Val Asn Gln	245	250	255
	Ala Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Met Gly Ile Pro	260	265	270
45	Gln Ala Val Leu Pro Pro Leu Pro Lys Arg Pro Ala Leu Glu Lys Thr	275	280	285
50	Asn Gly Ala Thr Ala Val Phe Asn Thr Gly Ile Phe Gln Tyr Gln Gln	290	295	300
	Ala Leu Ala Asn Met Gln Leu Gln Gln His Thr Ala Phe Leu Pro Pro	305	310	315
55	Val Pro Met Val His Gly Ala Thr Pro Ala Thr Val Ser Ala Ala Thr			

EP 1 114 862 A2

	325	330	335
5	Thr Ser Ala Thr Ser Val Pro Phe Ala Ala Thr Ala Thr Ala Asn Gln		
	340	345	350
	Ile Pro Ile Ile Ser Ala Glu His Leu Thr Ser His Lys Tyr Val Thr		
10	355	360	365
	Gln Met		
	370		
15	<210> 105		
	<211> 419		
	<212> PRT		
20	<213> Mus musculus		
	<400> 105		
	Met Asn Lys His Gln Lys Pro Val Leu Thr Gly Gln Arg Phe Lys Thr		
25	1 5 10 15		
	Arg Lys Arg Asp Glu Lys Glu Lys Phe Glu Pro Thr Val Phe Arg Asp		
	20 25 30		
30	Thr Leu Val Gln Gly Leu Asn Glu Ala Gly Asp Asp Leu Glu Ala Val		
	35 40 45		
	Ala Lys Phe Leu Asp Ser Thr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Arg Arg Tyr		
35	50 55 60		
	Ala Asp Thr Leu Phe Asp Ile Leu Val Ala Gly Ser Met Leu Ala Pro		
	65 70 75 80		
40	Gly Gly Thr Arg Ile Asp Asp Gly Asp Lys Thr Lys Met Thr Asn His		
	85 90 95		
	Cys Val Phe Ser Ala Asn Glu Asp His Glu Thr Ile Arg Asn Tyr Ala		
45	100 105 110		
	Gln Val Phe Asn Lys Leu Ile Arg Arg Tyr Lys Tyr Leu Glu Lys Ala		
	115 120 125		
50	Phe Glu Asp Glu Met Lys Lys Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ala Phe Ser		
	130 135 140		
	Glu Ala Glu Gln Thr Lys Leu Ala Met Leu Ser Gly Ile Leu Leu Gly		
55	145 150 155 160		

EP 1 114 862 A2

	Asn Gly Thr Leu Pro Ala Thr Ile Leu Thr Ser Leu Phe Thr Asp Ser	
	165	170 175
5	Leu Val Lys Glu Gly Ile Ala Ala Ser Phe Ala Val Lys Leu Phe Lys	
	180	185 190
10	Ala Trp Met Ala Glu Lys Asp Ala Asn Ser Val Thr Ser Ser Leu Arg	
	195	200 205
	Lys Ala Asn Leu Asp Lys Arg Leu Leu Glu Leu Phe Pro Val Asn Arg	
	210	215 220
15	Gln Ser Val Asp His Phe Ala Lys Tyr Phe Thr Asp Ala Gly Leu Lys	
	225	230 235 240
20	Glu Leu Ser Asp Phe Leu Arg Val Gln Gln Ser Leu Gly Thr Arg Lys	
	245	250 255
	Glu Leu Gln Lys Glu Leu Gln Glu Arg Leu Ser Gln Glu Cys Pro Ile	
25	260	265 270
	Lys Glu Val Val Leu Tyr Val Lys Glu Glu Met Lys Arg Asn Asp Leu	
	275	280 285
30	Pro Glu Thr Ala Val Ile Gly Leu Leu Trp Thr Cys Ile Met Asn Ala	
	290	295 300
	Val Glu Trp Asn Lys Lys Glu Glu Leu Val Ala Glu Gln Ala Leu Lys	
35	305	310 315 320
	His Leu Lys Gln Tyr Ala Pro Leu Leu Ala Val Phe Ser Ser Gln Gly	
	325	330 335
40	Gln Ser Glu Leu Val Leu Leu Gln Lys Val Gln Glu Tyr Cys Tyr Asp	
	340	345 350
	Asn Ile His Phe Met Lys Ala Phe Gln Lys Ile Val Val Leu Phe Tyr	
45	355	360 365
	Lys Ala Asp Val Leu Ser Glu Glu Ala Ile Leu Lys Trp Tyr Lys Glu	
	370	375 380
50	Ala His Ala Ala Lys Gly Lys Ser Val Phe Leu Asp Gln Met Lys Lys	
	385	390 395 400
	Phe Val Glu Trp Ile Gln Asn Ala Glu Glu Glu Ser Glu Ser Glu Gly	
55	405	410 415

EP 1 114 862 A2

Glu Glu Ser

5

<210> 106

<211> 2988

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

15

Met Val Glu Gly Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe Glu Met Arg Ser Gly

1 5 10 15

Arg Glu His Asn Thr Pro Asp Lys Ala Met Trp Gly Phe Ala Cys Thr

20 25 30

20

Val Arg Ala Gln Glu Ser Ser Glu Asp Val Ser Gly Gly Leu Pro Phe

35 40 45

Leu Val Asp Leu Ala Leu Gly Leu Ser Val Leu Ala Cys Ser Met Leu

25

50 55 60

Arg Ile Leu Tyr Asn Gly Pro Glu Ile Thr Lys Glu Glu Glu Ala Cys

65 70 75 80

30

Gln Glu Leu Leu Arg Ser Lys Leu Leu Gln Arg Glu Val Ile Gln Pro

85 90 95

Asp Val Met Glu Glu Met Val Val Ser Cys Val Ile Lys His Leu Asn

35

100 105 110

Leu Val Asp Ala Leu Gln Ser Leu Ile Asn Phe Gln Tyr Gln Glu Glu

115 120 125

40

His Ala Glu Glu Tyr Asp Leu Leu Cys Lys Ile Met Gly Glu Thr Phe

130 135 140

Lys Lys Leu Asn Ala Met Glu Arg Gln Leu Gln Asn Lys Met Lys Glu

45

145 150 155 160

Leu Glu Leu Leu Cys Ser Met Lys Glu Val Ser Phe Asp Gly Asn Asp

165 170 175

50

Leu Glu Asn Met Val Leu Ser Leu Arg Glu Lys Phe Leu Gln Glu Val

180 185 190

Asn Ser Leu Ile Gln Lys Pro Ser His Pro Leu Ala Lys Thr Lys Thr

55

195 200 205

EP 1 114 862 A2

5	Leu Val Lys Ser Leu Met Asn Arg Ala Glu Leu Leu Leu His Val Thr	210	215	220
	Ile Ala Ala Gln Ser Gly Leu Thr Arg Ser Ile Ser Gly Thr Pro Ala	225	230	235
10	Glu Thr Pro Ala Cys Lys Ser Ala Ser Glu Thr Lys Val Ile Ser His	245	250	255
	Ala Val Arg Gln Pro Val Phe Leu Arg Ser Met Ser Ala Pro Ser Asp	260	265	270
15	Leu Glu Met Ile Gly Asn Glu Asp Leu Glu Phe Thr Arg Ala Asn Gln	275	280	285
20	Arg Arg Arg His Val Thr Ser His Arg Ser Ser Ser Phe Thr Leu Leu	290	295	300
	Gln Ser Leu Ala Ile Glu Asp Ser Arg Asp Lys Pro Thr Tyr Ser Val	305	310	315
25	Leu Leu Gly Gln Leu Phe Ala Phe Ile Gly Thr Asn Pro Asp Gln Ala	325	330	335
30	Val Ser Ser Ser Ser Phe Leu Leu Ala Ala Gln Thr Arg Trp Arg Arg	340	345	350
	Gly Asn Thr Arg Lys Gln Ala Leu Val His Met Arg Glu Leu Leu Thr	355	360	365
35	Ala Ala Val Arg Val Gly Gly Val Thr His Leu Val Gly Pro Val Thr	370	375	380
40	Met Val Leu Gln Gly Gly Pro Arg Ile Glu Glu Leu Thr Cys Gly Gly	385	390	395
	Met Val Glu Gln Val Gln Glu Ala Phe Gly Glu Thr Met Thr Ser Val	405	410	415
45	Val Ser Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Ile Ala Cys Ala Asn Ser Ile Gly	420	425	430
50	Leu Leu Cys Thr Ile Pro Tyr Thr Arg Ser Glu Glu Lys Cys Leu Val	435	440	445
55	Arg Ser Gly Leu Val Gln Leu Met Asp Arg Leu Cys Ser Leu Ser Asn	450	455	460

EP 1 114 862 A2

5	Gln Thr Glu Ser Ser Ser Ser Glu Lys Gln Thr Lys Lys Gln Lys Val	465	470	475	480
	Ala Thr Met Ala Trp Ala Ala Phe Gln Val Leu Ala Asn Arg Cys Val	485	490	495	
10	Glu Trp Glu Lys Glu Glu Glu Thr Gly Ser Tyr Tyr Val Ala Gln Leu	500	505	510	
15	Cys Arg Ala Ala Leu Pro Leu Met Ser Val Glu Asp Cys Gly Asn Val	515	520	525	
	Glu Leu Pro Pro Trp Ser Tyr Ser Val Pro Ser Leu Asn Ser Glu Gln	530	535	540	
20	Glu Asp Pro Ser Asp Pro Ala Ser Lys Ile Ala Ser Leu Leu Leu Ala	545	550	555	560
25	Lys Leu Ala Asp Tyr Val Val Pro Gly Cys Gln Thr Val Leu Ser Pro	565	570	575	
	Thr Ala Ser Glu Pro Asp Thr Thr Leu Thr Lys Thr Ser Pro Lys Asn	580	585	590	
30	Ser Leu Lys Gly Asp Lys Asp Pro Gly Glu Glu Ser Glu Ala Val Asp	595	600	605	
35	Gly Lys Leu Ser Ile Phe Ile His Lys Arg Glu Asp Gln Ser Ser His	610	615	620	
	Glu Val Leu Gln Pro Leu Leu Ser Ser Ser Glu Gly Arg Pro Phe Arg	625	630	635	640
40	Leu Gly Thr Gly Ala Asn Met Glu Lys Val Val Lys Met Asp Arg Asp	645	650	655	
45	Met Thr Lys Gly Gly Cys Cys Glu Val Ile Thr Glu Glu Ala Ala Ala	660	665	670	
	Ala Leu Arg Lys Ala Thr Lys Trp Ala Gln Ser Gly Leu Ile Val Ser	675	680	685	
50	Ile Gly Pro Pro Val Glu Ser Ile Asn Pro Glu Thr Val Ser Gly Leu	690	695	700	
55	Ser Thr Gly Asp Lys Lys Lys Thr Ala Gln Thr Ser Ile Cys Arg Glu	705	710	715	720

EP 1 114 862 A2

5	Arg Asn Ser Glu Leu Ala Arg Thr Asp Pro Val Arg Pro Phe Ile Ser	725	730	735
	Gly His Val Ala Asn Ser Met Ala Ala Glu Val Ile Ala Leu Leu His	740	745	750
10	Ser Leu Leu Met Ala Pro Glu Ser Asn Ala Ala Gln Ile Trp Thr Thr	755	760	765
	Thr Ala Glu Lys Val Leu Ser Arg Ala Leu Met Tyr Ile Pro Gln Leu	770	775	780
15	Gly Lys Tyr Ala Glu Ser Ile Leu Glu Asn Gly Ser Ser Ser Gly Arg	785	790	795
				800
20	Lys Leu Ala Lys Leu Gln Arg Ile Ala Arg Gln Ala Val Ala Ala Leu	805	810	815
	Cys Ala Leu Gly Gly Phe Lys Glu Thr Ile Lys Ile Gly Ser Glu Val	820	825	830
25	Gln Ala Leu Pro Leu His Lys Leu Ser Ile Thr Glu Lys Val Val Gln	835	840	845
30	Ala Val Gln Ser Met Leu Leu Pro Gln Glu Gly Ser Leu Ser Ile His	850	855	860
	Thr Ser Leu Pro Ala Thr Gly Asp Gly Ser Ala Pro Val Met Ala Val	865	870	875
35				880
	Val Arg Leu Leu Ala Glu Ile Arg Thr Arg Ala Cys Leu Val Met Ala	885	890	895
40	Gln Leu Leu Glu Asp Ser Leu Phe Cys Glu Glu Phe Ile Gln Gln Cys	900	905	910
	Pro Ala Ala Val Glu Val Leu Asn Leu Val Ala Gln Glu Cys Ser Ala	915	920	925
45	Gly Glu Arg Leu Ala Val Val Glu Val Gln Cys Glu Arg Leu Arg Met	930	935	940
50	Leu Tyr Arg Asp Cys Ala Arg Pro Pro Pro Pro Pro Leu Gln Ala Asp	945	950	955
				960
55	Arg Arg Gln Ala Pro Ser Phe Tyr Trp Glu Ile Glu Ile Val Ser Tyr	965	970	975

EP 1 114 862 A2

5	Gly Asp Thr Asp Asp Asp Thr Gly Pro Ile Val Ser Phe Gly Phe Thr	980	985	990
	Thr Glu Ala Glu Lys Arg Asp Gly Ala Trp Thr Asn Pro Val Gly Thr	995	1000	1005
10	Cys Leu Phe His Asn Asn Gly Arg Ala Val His Tyr Asn Gly Ser Ser	1010	1015	1020
	Leu Leu Gln Trp Lys Ser Val Arg Leu Asp Val Thr Leu Ser Pro Gly	1025	1030	1035
15	Asp Val Ala Gly Ile Gly Trp Glu Arg Thr Glu Gly Thr Pro Pro Pro	1045	1050	1055
20	Pro Gly Gln Pro Ala Lys Gly Arg Val Tyr Phe Thr Tyr Cys Gly Gln	1060	1065	1070
	Arg Leu Ser Pro Tyr Leu Glu Asp Val Ser Gly Gly Met Trp Pro Val	1075	1080	1085
25	Val His Ile Gln Lys Lys Ala Glu Ile Lys Ile Asn Val Ser Leu Ser	1090	1095	1100
30	Lys Ser Phe Ile Trp Ser Pro Phe Gln Asn Thr Lys Thr Arg Ala Asn	1105	1110	1115
	Phe Gly Ser Arg Pro Phe Ala Tyr Ala Glu Gly Gln Ala His Arg Asn	1125	1130	1135
35	Ala Ala Asp Leu Cys Thr Asp Leu Ala Glu Glu Ile Ser Ala Asn Phe	1140	1145	1150
40	Glu Ala Leu Pro Phe Ala Met Ala Ser Asp Ser Asp Asn Asp Ala Gly	1155	1160	1165
	Thr Ser Ile Ala Ser Asp Pro Gly Thr His Gly Pro Pro Cys Arg Ile	1170	1175	1180
45	Ala Ala Val Ala Thr Ala Gln Gln Gln Tyr Asp Ser Asp Thr Ser Cys	1185	1190	1195
50	His Tyr Lys Val Glu Leu Ser Tyr Glu Asn Phe Ile Thr Ser Gly Pro	1205	1210	1215
	Asp Pro His Pro Pro Pro Ile Ala Asp Asp Glu Ser Asp Asp Asp Asp	1220	1225	1230

EP 1 114 862 A2

5	Asp Asp Asp Ile Pro Gln Glu Asp His Tyr Ala Leu Leu Val Lys Ala	1235	1240	1245
	Trp Glu Thr Lys Val Phe Pro Thr Ile Arg Arg Arg Phe Arg Asn Glu	1250	1255	1260
10	Ala Glu Arg Lys Ser Gly Leu Asp Gln Ile Lys Gly Ala Leu Gln Leu	1265	1270	1275 1280
	Gly Met Val Asp Ile Ala Arg Gln Thr Val Glu Phe Leu Tyr Glu Glu	1285	1290	1295
15	Asn Gly Gly Ile Pro Arg Asp Leu Tyr Leu Pro Thr Ile Glu Asp Ile	1300	1305	1310
20	Lys Asp Glu Ala Asn Lys Phe Thr Ile Asp Lys Val Arg Lys Gly Leu	1315	1320	1325
	Thr Val Val Thr Arg Ser Pro Asp Ser Asn Asn Val Ala Ser Ser Ala	1330	1335	1340
25	Val Gly Thr Ala Leu Pro Lys Phe Ala Ile Arg Gly Met Leu Lys Thr	1345	1350	1355 1360
30	Phe Gly Leu His Gly Val Val Leu Asp Val Asp Ser Val Asn Glu Leu	1365	1370	1375
	Val Gln Val Glu Thr Tyr Leu Arg Ser Glu Gly Val Leu Val Arg Tyr	1380	1385	1390
35	Trp Tyr Pro Ile Asp Met Leu Glu Arg Pro Pro Ala Gly Tyr Arg Arg	1395	1400	1405
40	Thr Ala Thr Asn Gly Leu Val Thr Leu Asp Asn Thr Asn Leu Gln Ile	1410	1415	1420
	His Arg Glu Leu Leu Arg Cys Glu Ala Ala Leu Ala Arg Leu Tyr Cys	1425	1430	1435 1440
45	Arg Met Ala Leu Leu Asn Ile Phe Ala Pro Lys Leu Pro His Leu Phe	1445	1450	1455
50	Thr Arg Leu Phe His Ile Pro Ala Ile Arg Asp Ile Thr Leu Glu His	1460	1465	1470
	Leu Gln Leu Leu Ser Asn Gln Leu Leu Ala Pro Pro Leu Pro Asp Gly	1475	1480	1485

EP 1 114 862 A2

5	Thr Ile Ser Ser Ser Ser Ile Leu Leu Ala Gln Ser Leu Gln His Cys	1490	1495	1500
	Ile His Ser Gln Asn Cys Ser Ala Thr Asp Leu Phe Tyr Gln Gly Asn	1505	1510	1515 1520
10	Ser Gln Thr Val Arg Glu Trp Leu Asn Val Ala Ile Thr Arg Thr Leu	1525	1530	1535
15	His Gln Gly Glu Glu Ser Leu Leu Glu Leu Thr Lys Gln Ile Cys Ser	1540	1545	1550
	Phe Leu Gln Thr Ala Pro Glu Gln Phe Pro Ser Glu Glu Phe Pro Ile	1555	1560	1565
20	Ser Glu Ser Lys Val Asn Met Asp Val Asn Phe Pro Gly Ala Ala Phe	1570	1575	1580
25	Val Val Val Ser Cys Lys Glu Ser Gln Ser Gly Phe Arg Lys Asp Ser	1585	1590	1595 1600
	Ser Leu Tyr Lys Ala Pro Trp Ala Arg Val Leu Val Tyr Gly Leu Gly	1605	1610	1615
30	His Lys Val Lys Arg Asn Gly Gln Leu Asn Leu Ile Glu Ala Ala Cys	1620	1625	1630
35	Tyr Pro Arg Asp Ala Ser Pro Ala Asn Thr Gly Leu Ala Pro Pro Pro	1635	1640	1645
	Thr Ala Asp Gln Tyr Pro Ser Val Val Leu Ser Thr Asp Arg Val His	1650	1655	1660
40	Ile Lys Leu Gly Val Ser Pro Pro Pro Gly Ala Val Leu Val Leu His	1665	1670	1675 1680
45	Ser Leu Pro Leu Glu Phe Pro Leu Ala Met Ala Phe Ala Glu Gln Leu	1685	1690	1695
	Leu Ser Trp Lys Ser Glu Asp Ser Glu Gly Lys Ser Glu Asp Glu Pro	1700	1705	1710
50	Asp Thr Ile Pro Thr Ser Val Leu Leu Gln Val Val Glu Leu Leu Gly	1715	1720	1725
55	Asn Phe Leu Trp Thr Thr Asp Met Ala Ala Cys Val Lys Glu Leu Val	1730	1735	1740

EP 1 114 862 A2

5	Phe His Leu Leu Ala Glu Leu Leu Arg Thr Val His Thr Leu Glu Gln	1745	1750	1755	1760
	Arg Arg His Pro Ala Gly Leu Ser Ser Ser Ile Ala Leu Gln Leu Asn	1765	1770	1775	
10	Pro Cys Leu Ala Met Leu Met Ala Leu Gln Ser Glu Leu His Lys Leu	1780	1785	1790	
15	Tyr Asp Glu Glu Thr Gln Asn Trp Val Ser Gly Gly Ala Cys Gly Gly	1795	1800	1805	
	Ser Gly Gly Ala Ala Ala Gly Asp Gln Gly Arg Phe Ser Thr Tyr Phe	1810	1815	1820	
20	His Ala Leu Met Glu Gly Cys Leu Ala Val Ala Glu Val Thr Leu Pro	1825	1830	1835	1840
25	Thr Asn Met Ser Val Thr Ala Ser Gly Val Thr Ser Ala Thr Ala Pro	1845	1850	1855	
	Asn Leu Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Pro Gly Gln Thr	1860	1865	1870	
30	Pro Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Lys Arg Lys Lys Val Lys Met Lys	1875	1880	1885	
35	Arg Glu Lys Ala Ser Ser Ser Gly Lys Arg Gln Ser Ser Arg Thr Val	1890	1895	1900	
40	Asp Ser Asp Pro Thr Val Leu Ser Ile Gly Gly Ser Lys Pro Glu Asp	1905	1910	1915	1920
	Met Leu Trp Phe His Arg Ala Leu Thr Leu Leu Ile Ile Leu Arg His	1925	1930	1935	
45	Leu Thr Arg Lys Asp Pro Gln Gly Leu Gly Val Thr Ser Asp Ala Ile	1940	1945	1950	
50	Ala Asp Ala Cys Gln Ala Leu Val Gly Pro Thr Ala His Ser Arg Leu	1955	1960	1965	
	Leu Val Ile Ser Gly Ile Pro Thr His Leu Asp Glu Gly Val Val Arg	1970	1975	1980	
55	Gly Ala Ile Arg Lys Ala Cys Asn Ala His Gly Gly Val Phe Lys Asp	1985	1990	1995	2000

EP 1 114 862 A2

5	Glu Ile Tyr Ile Pro Leu Gln Glu Glu Asp Thr Lys Lys Pro Lys Asp	2005	2010	2015
	Lys Ala Glu Gly Gly Asp Gly Lys Val Glu Pro Glu Lys Thr Leu Ala	2020	2025	2030
10	Phe Pro Gly Thr Asp Ser Met Glu Val Ser Thr Ser Ser Ser Leu Thr	2035	2040	2045
	Pro Ala Met Ser Ile Ser Ala Ser Ala Ser Thr Ser Gln Ala Ser Ile	2050	2055	2060
15	Cys Ser Ser Gln Gly Ile Ser Gln Thr Val Ser Asp Leu Ser Val Asp	2065	2070	2075
	Pro Leu Pro Ala Gly Leu Glu Leu Pro Ile Pro Pro Gly Leu Leu Glu	2085	2090	2095
20	Pro His Ala Val Ser Ser Gln Glu Ser Leu Asp Ile Ser Leu Cys Ser	2100	2105	2110
25	Thr Gly Ser Leu Gly Ser Leu Gly Ser Leu Gly Glu Pro Leu Asp Asn	2115	2120	2125
30	Ala Glu Thr Ala Ser Val Ser Asp Met Gly Ser Met Tyr Thr Val Thr	2130	2135	2140
35	Ser Leu Asp Asn Gln Pro Leu Ala Ala Arg Pro Ile Lys Gly Phe Ala	2145	2150	2155
	Val Val Glu Ile Arg Ser Arg Ala Lys Ile Glu Lys Ile Arg Ala Ser	2165	2170	2175
40	Leu Phe Asn Asn Asn Asp Leu Ile Gly Leu Ser Ser Leu Asp Gly Glu	2180	2185	2190
45	Asp Glu Leu Met Glu Met Ser Thr Glu Glu Ile Leu Thr Val Ser Val	2195	2200	2205
	Val Asn Gln Ser Leu Phe Asp Thr Gln Gly Ser Pro Gly Leu Glu Asp	2210	2215	2220
50	Tyr Phe Asn Asp Lys Ser Ile Lys Gly Glu Lys Leu Val Pro Gly Ala	2225	2230	2235
	Arg Glu Val Leu Thr Glu Ile Phe Lys Ser Cys Ala His Ser Glu Gln	2245	2250	2255

EP 1 114 862 A2

5	Thr Leu Ser Leu Thr Pro Ala Lys Pro Ile Arg Val Ser Asp Ile Tyr	2260	2265	2270
	Leu Ser Lys Glu Gln Ile Asn Ser Gln Thr Pro Gly Asn Leu Leu His	2275	2280	2285
10	Leu Phe Phe Thr Asn Val Arg Pro Pro Lys Lys Val Leu Glu Asp Gln	2290	2295	2300
15	Leu Thr Gln Ile Leu Arg Lys Tyr Gly Val Pro Lys Pro Lys Phe Asp	2305	2310	2315
	Lys Ser Lys Tyr Ser Lys Ala Gly Lys Glu Gln His Pro Val Lys Val	2325	2330	2335
20	Val Ser Thr Lys Arg Pro Ile Thr Lys Pro Pro Ala Lys Asp Lys Ala	2340	2345	2350
25	Val Leu Asn Ser Val Ser Arg Thr Ala Leu Ser Glu Lys Lys Pro Thr	2355	2360	2365
	Val Lys Pro Lys Ser Pro Glu Lys Ser Lys Pro Asp Glu Lys Asp Pro	2370	2375	2380
30	Glu Lys Ser Pro Thr Lys Lys Gln Glu Val Pro Glu Glu Lys Tyr Leu	2385	2390	2395
35	Thr Leu Glu Gly Phe His Lys Phe Val Ile Asp Arg Ala Arg Gln Asp	2405	2410	2415
	Ile Arg Ser Val Trp Arg Ala Ile Leu Ser Cys Gly Tyr Asp Leu His	2420	2425	2430
40	Phe Glu Arg Cys Ala Cys Ile Asp Val Arg His Ala Gln Lys Ala Ser	2435	2440	2445
45	Arg Lys Trp Thr Leu Glu Met Asp Val Ala Leu Val Gln Tyr Ile Asn	2450	2455	2460
	Gln Leu Cys Arg His Leu Ala Ile Thr Pro Ala Arg Leu His Pro His	2465	2470	2475
50	Glu Val Tyr Leu Asp Pro Ala Asp Ala Ala Asp Pro Arg Val Ala Cys	2485	2490	2495
55	Leu Leu Asn Val Pro Ile Glu Ser Leu Arg Leu Arg Phe Ala Leu Leu	2500	2505	2510

EP 1 114 862 A2

5	Gln Ser Leu Asn Thr Thr Leu Glu Thr Phe Phe Leu Pro Leu Val Glu	2515	2520	2525
	Leu Arg Gln Thr Pro Met Tyr Thr His Ser Ile Ala Ala Leu Leu Lys	2530	2535	2540
10	Glu Ala Lys Gly Leu Ile Phe Tyr Asp Thr Lys Val Thr Val Met Asn	2545	2550	2555
				2560
15	Arg Val Leu Asn Ala Thr Val Gln Arg Thr Ala Asp His Ala Ala Pro	2565	2570	2575
	Glu Ile Thr Leu Asp Pro Leu Glu Ile Val Gly Gly Glu Ile Arg Ala	2580	2585	2590
20	Ser Glu Asn Ser Tyr Phe Cys Gln Ala Ala Arg Gln Leu Ala Ser Val	2595	2600	2605
	Pro Ser Ser Gln Leu Cys Val Lys Leu Ala Ser Gly Gly Asp Pro Thr	2610	2615	2620
25	Tyr Ala Phe Asn Ile Arg Phe Thr Gly Glu Glu Val His Gly Thr Ser	2625	2630	2635
				2640
30	Gly Ser Phe Arg His Phe Leu Trp Gln Val Cys Lys Glu Leu Gln Ser	2645	2650	2655
	Ser Ser Leu Ser Leu Leu Leu Leu Cys Pro Ser Ser Ala Val Asn Lys	2660	2665	2670
35	Asn Lys Gly Lys Tyr Ile Leu Thr Pro Ser Pro Ile Thr Tyr Gly Glu	2675	2680	2685
40	Glu Gln Leu Leu His Phe Leu Gly Gln Leu Leu Gly Ile Ala Ile Arg	2690	2695	2700
	Ala Asp Val Pro Leu Pro Leu Asp Leu Leu Pro Ser Phe Trp Lys Thr	2705	2710	2715
45				2720
	Leu Val Gly Glu Pro Leu Asp Pro Glu Gln Asp Leu Gln Glu Ala Asp	2725	2730	2735
50	Ile Leu Thr Tyr Asn Tyr Val Lys Lys Phe Glu Ser Ile Asn Asp Glu	2740	2745	2750
	Thr Glu Leu Glu Ala Leu Cys Ala Glu Ile Ala Ser Gln His Leu Ala	2755	2760	2765

EP 1 114 862 A2

5	Thr Glu Ser Pro Asp Ser Pro Asn Lys Pro Cys Cys Arg Phe Thr Tyr	2770	2775	2780
	Leu Thr Met Thr Gly Glu Glu Val Glu Leu Cys Ser Arg Gly Arg His	2785	2790	2795 2800
10	Ile Leu Val Ala Trp Glu Asn Lys Asp Ile Tyr Ala Ala Ala Ile Arg	2805	2810	2815
	Ser Leu Arg Leu Arg Glu Leu Gln Asn Val Glu Cys Val Thr Ala Val	2820	2825	2830
15	Arg Ala Gly Leu Gly Ser Ile Ile Pro Leu Gln Leu Leu Thr Met Leu	2835	2840	2845
20	Ser Pro Leu Glu Met Glu Leu Arg Thr Cys Gly Leu Pro Tyr Ile Asn	2850	2855	2860
	Leu Glu Phe Leu Lys Ala His Thr Met Tyr Gln Val Gly Leu Met Glu	2865	2870	2875 2880
25	Thr Asp Gln His Ile Glu Phe Phe Trp Gly Ala Leu Glu Met Phe Thr	2885	2890	2895
30	Gln Glu Glu Leu Cys Lys Phe Ile Lys Phe Ala Cys Asn Gln Glu Arg	2900	2905	2910
	Ile Pro Phe Thr Cys Pro Cys Lys Asp Gly Gly Pro Asp Thr Ala His	2915	2920	2925
35	Val Pro Pro Tyr Pro Met Lys Ile Ala Pro Pro Asp Gly Thr Ala Gly	2930	2935	2940
40	Ser Pro Asp Ser Arg Tyr Ile Arg Val Glu Thr Cys Met Phe Met Ile	2945	2950	2955 2960
	Lys Leu Pro Gln Tyr Ser Ser Leu Glu Ile Met Leu Glu Lys Leu Arg	2965	2970	2975
45	Cys Ala Ile His Tyr Arg Glu Asp Pro Leu Ser Gly	2980	2985	
50				
	<210> 107			
	<211> 1801			
	<212> DNA			
55	<213> Mus musculus			

<400> 107

5 cattgtctgc ctcagccact gccgcccga ctgctgctgc aggatccgcc gcagccacca 60
gtctcgcgcg tcgtcgtcc ctccttggac agtaatttta tgaataagca tcagaagcca 120
gtactaacag gccagcgggt caaaacccgg aaaagggatg aaaaagagaa attcgaaccc 180
acagttttca gggatacact tgtccagggg cttaatgaag ctggtgatga ccttgaagct 240
gtagccaaat ttttggattc tactggctca cgattagatt accgtcgcga tgcagacaca 300
10 ctctttgata tcctgggtggc tggcagtatg cttgcccttg gaggaacacg catagacgat 360
gggtgacaaga ccaagatgac caaccactgt gtgttttcag caaatgaaga tcatgaaacc 420
atccgaaact atgctcaggt cttcaataaa ctcatcagga gatacaagta tttggaagaa 480
gcatttgaag atgaaatgaa aaagcttctc ctcttcctta aagcattttc tgaagcagag 540
15 cagacaaagt tggcaatgct gtctgggacg ctgctgggca atgggaccct cccagccacc 600
atcctcacca gtctcttcac agacagctta gtcaaagaag gcacgcgagc ctcattcgct 660
gtcaagcttt tcaaagcctg gatggcagag aaagatgcca attctgttac ctcttcactg 720
agaaaagcca acttagacaa gaggtgcttt gaactcttcc cagtgaacag acagagtgtg 780
gatcatttcg ctaagtactt cactgacgcg gggctgaagg agctgtcgga cttctctccg 840
20 gtccagcagt cgtgggac caggaagaa ctgcagaagg agctgcaaga gcgactgtct 900
caggaatgcc ccatcaagga ggtggtgctt tacgtcaaag aggaaatgaa aaggaacgac 960
cttccggaag cagctgtgat cgggctgctg tggacctgca tcatgaatgc ggtggaatgg 1020
aacaagaagg aggagctggt tgcggagcag gcactgaagc acctaaagca atacgctccg 1080
25 ctgctggccg tgttcagttc ccaaggccag tccgagctcg tcctcctgca gaaggttcag 1140
gaatactgct acgacaacat ccacttcatg aaggccttcc agaagatcgt ggttctcttt 1200
tataaagccg acgttctgag cgaagaggcg atactgaagt ggtataaaga agcacacgcc 1260
gccaaaggca agagcgtctt tcttgaccag atgaagaaat ttgtggagtg gatacaaaat 1320
gcagaagaag aatctgaatc agaaggcgaa gaaagctaaa tgtctscrgc acwctgcmta 1380
30 aaaaaggaaa raaawaaytm awrsgccaca ctttgcgcg yygscgmatg ctgrwgcgkt 1440
kggggrgggr rrcttggtt ctgtttgcac caaggaaata aatgataggc gaggcctccc 1500
ccgctccccg ggggaaggcat ttttttcatt tctgttttgt ttcaatggag ccctgaggcg 1560
tcggctacta cacttgggac tctacctctc actgtacgct aactaaagcc attcaacaag 1620
35 ggggtcaggt aggaacctga agctcaaaac tcagtacacc ccttttttta gctgtatttt 1680
caggtactgt gtgaacgccc cactggtgtc tatgttacag ggccacttca atagttgtgt 1740
ttcttctgct cgtgtatgtg atttgacaaa ccagtttttt taaaataaac ggctttttta 1800
a 1801

40

<210> 108

<211> 11157

<212> DNA

45

<213> Homo sapiens

<400> 108

50 atggtggaag gagatacagt caccttctcc tttgaaatga gaagtggccg tgaacacaac 60
actcctgata aagccatgtg gggctttgct tgcacagttc gcgctcagga gtcttcggag 120
gatgtctcag gaggttggc ctttctggta gacctggctt taggtctgtc tgtgttagct 180
tgttccatgt taagaatcct gtacaatgga ccagaaatta ccaaagaaga agaagcctgt 240
caggagctat tgcgggtccaa acttttacia agagaagtga ttcagccaga cgtgatggag 300
gaaatggtgg tatcttgtgt tattaagcac ttgaacttgg ttgatgcact gcagtctcta 360
55 ataaatttcc aatatcaaga agaacatgct gaagaatatg atttattatg taaaattatg 420

ggagagacct ttaagaaact caatgccatg gagagacagc tgcagaacaa aatgaaagaa 480
 ctagaacttt tatgttcaat gaaggaagtc tcctttgatg ggaatgatct tgaaaacatg 540
 5 gtccatcac tgagggagaa gttccataca gaagtgaatt ctcttattca gaaacctca 600
 caccactgg ctaaaacaaa gacgttagtg aagagtttaa tgaaccgagc cgagctgttg 660
 ctgcatgtca ccacgcagc ccagtcgggc ctcacgagaa gcctctctgg gacctctgct 720
 gaaacaccag cttgtaaatc agcttctgaa acaaaagtga tatctcacgc tgtcaggcag 780
 10 cctgtttttc ttgcgagcat gtcagctcct tctgacctgg aaatgattgg taatgaagat 840
 ttggaattta ctagagcaaa tcagaggcgt cgccacgtga ccagccaccg cagcagctcc 900
 tttacactcc tgcagtcgct ggccattgag gacagcaggg acaagccac ctacagtgtc 960
 ctgctagggc agctgtttgc tttcatcggc accaaccctg accaagctgt gtccagcagc 1020
 agtttctttt tggctgcaca gacaaggtgg cggcggggaa acactcgcaa gcaggcactg 1080
 15 gtgcacatgc gggaattgct gacagctgcc gtacgagtcg ggggagtgac gcactctgtg 1140
 ggtccagtga cgatggtcct tcaggaggga ccagaattg aagaactcac atgtggtggg 1200
 atggtcgagc aggtccagga agcctttggc gagaccatga cctctgttgt gtctctgtgt 1260
 gctcgttacc ctatcgcttg cgcaaatagc attggactct tatgtaccat accttacacc 1320
 20 aggagcgaag agaagtgcct ggtacgcagt ggcttctgac agctcatgga tcgactgtgt 1380
 agcttgagca atcagaccga gtccagctcc agtgagaaac agaccaagaa gcagaagggtg 1440
 gccaccatgg cctgggctgc cttccagggt cttgccaaac gctgtgttga gtgggaaaaa 1500
 gaggaagaga caggatctta ctatgttgcc cagctgtgcc gggcggcgct gccctgatg 1560
 agcgtagaag actgtggaaa cgtggagctc ccacctgga gctactctgt cccctcttta 1620
 25 aacagtgagc aggaggatcc cagcgaccca gcttccaaga tcgcctccct gctcttagca 1680
 aagctggcag attatgtggt tccaggatgt cagacagttc tttctccaac cgcttctgaa 1740
 cctgacacca cattgacaaa aaccagctcc aagaattcct tgaaaggaga taaagatcct 1800
 ggagaagaga gtgaggctgt ggatggcaag ctctcgatat ttatccacaa gcgggaagac 1860
 30 cagtcatccc atgaagtcct ccagccattg ctaagtagtt cagaaggacg gcccttccga 1920
 cttggtactg gcgccaacat ggagaaagt gtgaagatgg atcgagacat gaccaagggt 1980
 ggctgttgcg aagtgtattc agaagaggct gcagccgcc tgcggaaagc caccaagtgg 2040
 gcacagtcag gcctcatcgt cagcattggg ccacctgtag agtctatcaa ccagagact 2100
 gtgagtgagc tatccacagg cgacaaaaag aaaactgccc aaacttccat ttgccgagag 2160
 35 aggaactcgg agcttgcaag gactgatcct gtgcgtccct tcatcagtg gcagtgtgca 2220
 aacagcatgg tgcagaagt gatcgccctg ctacatagct tgctcatggc acctgaatca 2280
 aatgctgctc aaatatggac cacaacagca gagaagggtc tgtctagagc actgatgtac 2340
 attccacaat tggggaaata cgcagaaagc attctggaaa atggcagcag cagtggcagg 2400
 40 aaacttgcca aacttcagag aattgcacgc caggccgttg ccgcaactgt tgcacttggg 2460
 ggcttcaaa agacaatcaa gataggatcc gaggttcagg cattgcctct tcataaaactg 2520
 tccattactg agaaggtagt acaggcagtc cagtccatgt tgcctctca ggagggaagt 2580
 ctctctatcc acacctcact tcttgcaaca ggagatgggt cagctcctgt gatggcagtc 2640
 45 gttcggctcc ttgctgaaat aaggacaaga gcattgcctg tcatggcca gcttttagaa 2700
 gacagcttat tttgtgaaga attcatacaa caatgtccag cagctgttga agttcttaac 2760
 ctagttagcc aggaatgtag tgcgtggagag cgaactgcag ttgtggaggt acagtgtgaa 2820
 cggctgagga tgcctaccg ggactgtgct cggccccac cactccttt gcaggctgac 2880
 cgaagacagg ccccgctttt ttactgggaa attgaaatcg tttctatagg agacaccgat 2940
 50 gatgacaccg gacctatagt ttcctttggc ttcactacag aagcagagaa gcgagatggg 3000
 gcttgacta atccagtggg cacttgtctt ttccataaca acggccgagc cgtgcactat 3060
 aatggctcca gtttgttaca gtggaagagc gttcgcttag acgtgactct cttccccggg 3120
 gacgtggcag gaattggctg ggagagaact gaggggactc cactcctcc gggacagcca 3180
 55 gccaaaggcc ggggtgactt cacatactgc gggcagcgcc tctcaccata tcttgaagac 3240
 gtctctgggt gcattgtggc agtgggtcac attcagaaaa aggcagaaat aaaaaataac 3300

gtaagtcttt ccaaatcctt catttggtct cctttccaga acacccaaaac ccgagctaac 3360
 tttggctccc ggccgtttgc ctacgcggaa gggcaggccc accgcaatgc tgetgacctg 3420
 5 tgcactgacc tagcagaaga gatcagcgct aactttgagg ccttgccttt cgccatggca 3480
 tctgacagtg acaatgatgc tggcaccagt attgcatcag acccaggcac tcatgggcca 3540
 ccatgccgga ttgctgccgt ggccaccgct cagcaacaat atgatatgta cacctcctgt 3600
 cattataaag tcgagctcag ctatgagaat ttcatcacct ctggcccaga ccctcacccg 3660
 10 cctcccattg cagatgatga aagcgatgat gatgacgatg atgacatccc tcaggaggac 3720
 cactacgccc tgcgttgtaa agcatgggag accaagggtt ttcttaccat ccgaagacgc 3780
 ttccgcaatg aagcagagcg gaaatcgggc ctggaccaga taaagggggc cttacaacta 3840
 ggtatggtgg atattgccg acagacgggt gaatttctct acgaagagaa tgggtggcatc 3900
 ccaagagacc ttatcttcc caccattgaa gacattaaag acgaagcaaa caagtccaca 3960
 15 attgataaag ttcgaaaagg tctcacagta gtaaccgct ctccagacag caataatgta 4020
 gccagcagtg ctgttggaac tgctctgccaa aaatttgcca tccgagggat gctgaaaacc 4080
 tttgggcttc atggagtcgt cttagatggt gattcagtga atgaactggt gcaggtagaa 4140
 acgtacctcc gcagtgaagg tgtgctgggt cgatactggt atcctattga catgttgaa 4200
 20 agggccccag caggctaccg aaggactgcc accaatgggc tggtcacact ggacaatacc 4260
 aaccttcaaa ttcacaggga gctgctgcgc tgcgaggctg cgctggccag gctgtactgc 4320
 cgcatggccc tgcctaatat ctctgccccg aagttgcctc acttggtcac tcgcctcttc 4380
 cacatccctg ccctccgga cattaccctg gagcacctgc aactgctgtc caatcagctc 4440
 ctgcacctc ctctcccaga cggcaccatc agctccagct cgatccctct ggcgagctct 4500
 25 ttacagcatt gcctccatc ccagaactgc tccgccacgg acctctttta ccagggcaac 4560
 tcccagacag tgagagagtg gctcaacgtg gccatcaccc ggacctgca ccaggggcag 4620
 gagagccttt tagagctgac gaaacagatc tgctctttcc tgcagacagc accagagcag 4680
 ttccccctcg aagagtctcc aatttccgaa tccaaagtca acatggacgt gaatttcccc 4740
 30 ggggcagctt ttgttggtgt gtcttgtaaa gaaagtcaat ctggattccg caaagactcc 4800
 tctctgtaca aggcaccgtg ggcacgggtg ctctgtatag gcctcggcca caaagtgaag 4860
 cgaaatggcc agctgaacct catcgaggcc gcctgttacc cgcgggacgc gtccccagcc 4920
 aacactgggc ttgcacctcc ccccaccgct gaccagtacc cctctgtggt cctctccaca 4980
 35 gacagggctc acatcaaaact ggggtgtgtc ccacctctg gagcagtcct ggtgttatcat 5040
 tccctgcccc tggagtctcc actggctatg gccttcgag agcagctgct gtcctggaaa 5100
 tcagaggaca gtgaaggga gtccgaagat gagcctgaca ccattccgac atccgtctc 5160
 ctgcagggtg tggagctgct aggaaacttc ttgtggacca cggacatggc agcctgctgtg 5220
 aaggagcttg ttttccatct cctggcagag ctctgctgca cggtgcaac cctggagcag 5280
 40 agggggcacc ccgctggcct gtccctctca atcgccctcc agctgaacct ctgcctggcc 5340
 atgctgatgg ccttgcatc ggagctccac aagctgtacg acgaggagac gcagaactgg 5400
 gtctcaggcg gcgcctgcgg gggctccggg ggggcggcgg ccggtgacca gggcagggtc 5460
 tctacgtatt ttcattgact catggaaggg tgcttggtg tggccgaagt gacctgcct 5520
 45 actaacatga gtgtcacagc cagtggggtg acctcagcga ccgccccaaa tctcagtac 5580
 tcgtctctct cctctctgct ctccccagga cagacccac agagtcccag cctctctctc 5640
 aagagggaaa aagtcaagat gaagcgggaa aaggcctctc cgtcgggcaa gcgccagtct 5700
 tcccgcaccg tggactcgga ccccaccgtg ctcatcatcc tccgccacct caccaggaag 5760
 atgctgtggt tccaccgcgc actcaccctg ctcatcatcc tccgccacct caccaggaag 5820
 50 gaccacacag ggctgggctg gacgagtacg gccatcgccg atgcctgcca ggccctggtg 5880
 ggccccaccg cccacagcgg cttgtggtg atctccggga tccccacca cctggagcag 5940
 ggcgtagtca gaggcgccat ccgcaaggcc tgcaacgccc acggcgggggt cttcaaagac 6000
 gagatctaca tcccgctgca ggaagaagac accaagaagc caaaagacaa ggccgagggc 6060
 55 ggggacggga aagttgagc cgagaagaca ctggccttcc ccggcacaga cagcatggag 6120
 gtcagcacgt ccagcagcct gacccccgcc atgagcatca gcgcctcgc ctccaccagc 6180

caggcctcca tctgcagctc gcagggcac tcccaaaccg tcagcgacct ctctgtggat 6240
 ccgtgcctg ccggcctega gctgcccac cctccgggce tgttgaggcc ccacgcgggtg 6300
 5 tccagccagg aaagcctgga ctttccctg tgcagaccg gcagcctggg cagcctgggc 6360
 agcctggggg agccctgga caatgcagag acggcctcgg tgtcggacat gggctccatg 6420
 tacacagtca ctccctgga caaccagccc ctgcgcgcc gcccatcaa aggcttcgca 6480
 gtctgtgaga taagatcccg agccaaaatt gagaaaattc gagcaagttt atttaacaat 6540
 10 aatgacttga ttggtttgc aagtttggat ggtgaagatg aattgatgga aatgtcaaca 6600
 gaagagattc taaccgtgtc tgtagtaaat cagagtctct ttgatactca agggagccca 6660
 ggggttagaag attatttcaa tgataagtca attaaagggg agaagctggg gcccgagacc 6720
 agagagggtc tgacggagat atttaagagt tgtgcccatt cagagcagac gctgagcctg 6780
 acaccagcga agcccatcag agtctctgac atttatctta gcaaagagca gatcaactcc 6840
 15 cagaccccg gcaacctcct ccacctcttc ttcaccaatg tccggccgcc aaaaaagggtg 6900
 ctggaggatc agctcaccca gatcctgagg aagtatggcg tgccaaagcc caagtttgac 6960
 aagagcaagt acagcaaggc cgggaaggag cagcaccccg tgaaggtggg gagcaccaag 7020
 cggcctatca ccaagccgcc cgccaaggac aaggctgtgc tcaacagcgt cagcaggact 7080
 20 gccttaagtg agaagaagcc aactgtgaag ccaaaatcac cagaaaagag caaaccagat 7140
 gaaaaggacc cagaaaagtc acctacccaa aaacaagaag tccctgagga aaaatacctg 7200
 acgttggaag gatttcacaa atttgttatt gaccgagcca ggcaagatat ccgtagcgtc 7260
 tggaggcgca tcttgtcctg tggttacgat ctctactttg agaggtgcgc atgcacgat 7320
 gtccgacatg cacagaaggc ctcaagaaag tggaccctgg agatggacgt ggcactttgtg 7380
 25 cagtacatca accagctatg ccgccacctc gccatcacac ccgcacggct ccaccccat 7440
 gaggtgtacc tggacccgcg ggatgctgct gacccagag tggcctgtct cctgaacgtg 7500
 cccatcgaga gcctgcgcct gcgcttcgcc ttgctgcagt ccccaaacac cacactggag 7560
 accttcttcc tgccccgtgt ggagctgcgc cagacacca tgtataacca cagcatcgcc 7620
 30 gccctgtcta aggaggccaa agggctgac tcttatgaca cgaaggtgac cgtgatgaat 7680
 cgagtgtcta atgccactgt gcagaggaca gcggaccacg cggcccttga gatcaccttg 7740
 gacccactgg aaattgtggg aggggaaatc agagcttctg aaaactccta ctctgtcag 7800
 gctgccaggc agctggcctc agtgcgctg tctcagctct gcgtcaagct ggccagtggc 7860
 35 ggtgacccca catatgcctt caacatccgc ttactggcg aggaggtcca tggcaccagc 7920
 ggctcttctc gccacttctt gtggcagggt tgaaggagc tgcagagttc ctgcctgtcg 7980
 ctgctgtctg tgtgccccag ctgagctgtc aataagaaca agggcaagta tatcctgacc 8040
 ccgagcccca tcacctacgg ggaggagcag ctgctgcact tcctggggca gctgctgggg 8100
 attgcaatc gggcagacgt cccgctgcgc ctggacctcc tgccctcctt ctggaagacg 8160
 40 ctggtggcg agcccttgga ccctgagcaa gacctgcagg aagcggatat cctcacctac 8220
 aattacgtca agaagtttga gagcatcaat gatgagaccg agctggaggc cctgtgcgct 8280
 gagatcgctt cccagacctt ggccacggag agccctgaca gcccacaaca gccctgctgc 8340
 aggttcacct acctgacctt gacgggcgag gaggtggagc tgtgcagccg gggccggcac 8400
 45 atccttgtgg cgtgggagaa caaggacatc tacgcggcag ccatccggag cctgcggctg 8460
 cgggagctgc agaattgtga gtgcgtgacg gccgtgcggg ccggcctggg ctccatcacc 8520
 cccctgcagc tgctgacctt gctcagccca ctggagatgg agctgcgcac ctgcggcctc 8580
 ccctacatca acctcgagtt cctcaaggcc cacacctgtt accaagtggg gctgatggag 8640
 acggaccagc acatcgagtt ctctctgggg gccctggaga tgttcaccca ggaggagctg 8700
 50 tgcaagtcca tcaagtttgc ctgcacccag gacgcacatc cgttcacctg cccctgcaaa 8760
 gatgggggtc ccgacactgc ccctgtgccc ccgtacccca tgaagatcgc ccccccagat 8820
 ggacacagag gttccccaga ctctcgctac atccgcgtgg agacctgcat gttcatgatc 8880
 aagcttcccc agtactcttc tctggaatc atgctggaga aacttcgttg tgccattcac 8940
 55 taccgtgaag accccctcag tggctgatgg gagggagccc cagaattagg ctgtcactga 9000
 ggcacccact ctgctggctt gggaaagccac cactgcggcc cgtccctcca gggccctgcg 9060

EP 1 114 862 A2

5 tgaggagttg gcaacatddd gcttttccaa actttctgccc acattccagg gcctcctgga 9120
 agacttaacc ttttgtcttt gtacgttttcg tgatgggttg gttcttttgc tgctgtttg 9180
 tggctctattd gtaggatagt ttagttccca gacagtttgt gtctaatttg atcttcttgg 9240
 acattgtccc tcatggccac cagattctaa tgccataagg ccccagctgg ttccccatca 9300
 cagaaccacc cagcaggaag ccgggggtac aatgacctcg gccacacaga gcgctcgtgc 9360
 tttcagcaga gcgcctccac agacaagcct gtggccagcc ctgccctcca gcctcgagct 9420
 10 ggagttgctc cagaggcagc cccagcagcc ctccctccac atagagggtg ctgggccaat 9480
 tgcccaaaaca cgtgagacac acagggtgct ttatgtgttc atcttctctg tttagaactt 9540
 gctcccggtc ttggtttttc tgaggaaaag cccacagtgg tccccctgcc cctcccatatc 9600
 ctccctatct gccgtctgtc tctttgggccc ctgggtctgac agttttctac tgaggcctcc 9660
 tcgggagcag gagacttaag ggttcatccc gaccttagtt cacagagcct agctgggtgc 9720
 15 atcccagccg caggggtgta gaagacaccc agagatgggg gacaatgtct aggtgggggc 9780
 ctccctccgag actctggttg agaggaaaac acatgattca agcctacccc aaaaaaagg 9840
 agcacaaaat gctcagaaat ggcccttctc cctgcagtg acgtaggaca agggaaaagg 9900
 ccacacccat tttcaaaaaga gtggactgag gtgctctgct caatttggg tctgttttag 9960
 20 tgaccagac actcaagtcc agatggagac tccagggggg tcttctctgc cctctggcca 10020
 gccccaccca gactcctcca tcaccccatg taagtgtgta tgccagggtc gagctgcctc 10080
 caggctcacc cactgcattc ttgccccaaa taggtctttg tccagtggta ctttgttcat 10140
 gagcagcaca ggccattctg ttggacactg tcactttggg ccttgccagg tctcacagaa 10200
 tcacatcgct gtattttatt tataatattg tgaatattgg aagttttgag tgagtgtgtg 10260
 25 ctagaagggt ttggagtgtg gatgctggtc caagaaagaa gatgtgcctt ggctgtctgg 10320
 aaagattgtg aattctagag atagagccgt tagcatccat ctctcctctg taactcttag 10380
 gaaatgcac aaggaccatt atagaaagga tccccctgacc taaggatgaa atcgacctag 10440
 ggttaatcat gacagctgca tcagttgtat tggatgcaag tcaactctgg aggtgagtgc 10500
 30 ccgcaagcag tccccctgct ttgaaagaag atggtcagcc cgctgcctcc ccagcgcca 10560
 cagctccttt gagtgtgggg ggtcacagcc aggatgtatt cctgacaata aggatccttt 10620
 tattttcatt tctgcataat gaaagagcct ttcgatttat tagaagtgg ttttctctcc 10680
 tacatcttta aattcttggg tctctttagt cctcatcctt tgaatggact tgtcagctac 10740
 ctccccagga ggagttcaga agcttctgtt ggccatcact tgagttagatg acaagctgta 10800
 35 aggtatctgc tgctaacgtg gctgcttctc cgagagcaca ttgagggtcca gacagatcca 10860
 aaccttggcc ctaaaaaatg tgtgctgtaa agttacttga tgatatatta ttataattat 10920
 ttatggttgc atttaacaaa cttttcttcc aatctgatgc tatttacacc atgctgtgta 10980
 aaggaaagct actaaaggaa aaaagtcaca ccaataaata accttcatct aattttgatt 11040
 40 taccttaaga gttgtgtgat catctactct tgctgagcaa gttcaaaggc tggcatgctt 11100
 ggatggctct gatatttaag tgctgccaag tggctaggaa ttaaagtgtt tctaatt 11157

45 <210> 109
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

50 <400> 109
 Met Asp Gln Ser Asn Met Thr Ser Leu Ala Glu Glu Lys Ala Met Asn
 1 5 10 15
 55 Thr Ser Ser Arg Asn Ala Ser Leu Gly Ser Ser His Pro Pro Ile Pro
 20 25 30

EP 1 114 862 A2

5	Ile Val His Trp Val Ile Met Ser Ile Ser Pro Leu Gly Phe Val Glu	35	40	45
	Asn Gly Ile Leu Leu Trp Phe Leu Cys Phe Arg Met Arg Arg Asn Pro	50	55	60
10	Phe Thr Val Tyr Ile Thr His Leu Ser Ile Ala Asp Ile Ser Leu Leu	65	70	75
	Phe Cys Ile Phe Ile Leu Ser Ile Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Glu Leu	85	90	95
15	Ser Ser Gly His His Tyr Thr Ile Val Thr Leu Ser Val Thr Phe Leu	100	105	110
20	Phe Gly Tyr Asn Thr Gly Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Ser Val Glu	115	120	125
	Arg Cys Leu Ser Val Leu Tyr Pro Ile Trp Tyr Arg Cys His Arg Pro	130	135	140
25	Lys His Gln Ser Ala Phe Val Cys Ala Leu Leu Trp Ala Leu Ser Cys	145	150	155
	Leu Val Thr Thr Met Glu Tyr Val Met Cys Ile Asp Ser Gly Glu Glu	165	170	175
30	Ser His Ser Arg Ser Asp Cys Arg Ala Val Ile Ile Phe Ile Ala Ile	180	185	190
35	Leu Ser Phe Leu Val Phe Thr Pro Leu Met Leu Val Ser Ser Thr Ile	195	200	205
40	Leu Val Val Lys Ile Arg Lys Asn Thr Trp Ala Ser His Ser Ser Lys	210	215	220
	Leu Tyr Ile Val Ile Met Val Thr Ile Ile Ile Phe Leu Ile Phe Ala	225	230	235
45	Met Pro Met Arg Val Leu Tyr Leu Leu Tyr Tyr Glu Tyr Trp Ser Ala	245	250	255
50	Phe Gly Asn Leu His Asn Ile Ser Leu Leu Phe Ser Thr Ile Asn Ser	260	265	270
	Ser Ala Asn Pro Phe Ile Tyr Phe Phe Val Gly Ser Ser Lys Lys Lys	275	280	285

EP 1 114 862 A2

5 Arg Phe Arg Glu Ser Leu Lys Val Val Leu Thr Arg Ala Phe Lys Asp
 290 295 300

 Glu Met Gln Pro Arg Arg Gln Glu Gly Asn Gly Asn Thr Val Ser Ile
 305 310 315 320

 10 Glu Thr Val Val

 15 <210> 110
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 110
 Met Thr Thr Lys Asn Leu Glu Thr Lys Val Thr Val Thr Ser Ser Pro
 1 5 10 15

 25 Thr Arg Gly Ala Gly Asp Gly Met Glu Thr Glu Glu Pro Pro Lys Ser
 20 25 30

 Val Glu Val Thr Ser Gly Val Gln Ser Arg Lys His His Ser Leu Gln
 30 35 40 45

 Ser Pro Trp Lys Lys Ala Val Pro Ser Glu Ser Pro Gly Val Leu Gln
 50 55 60

 35 Leu Gly Lys Met Leu Thr Glu Lys Ala Met Glu Val Lys Ala Val Arg
 65 70 75 80

 Ile Leu Val Pro Lys Ala Ala Ile Thr His Asp Ile Pro Asn Lys Asn
 40 85 90 95

 Thr Lys Val Lys Ser Leu Gly His His Lys Gly Glu Phe Leu Gly Gln
 100 105 110

 45 Ser Glu Gly Val Ile Glu Pro Asn Lys Glu Leu Ser Glu Val Lys Asn
 115 120 125

 Val Leu Glu Lys Leu Lys Asn Ser Glu Arg Arg Leu Leu Gln Asp Lys
 50 130 135 140

 Glu Gly Leu Ser Asn Gln Leu Arg Val Gln Thr Glu Val Asn Arg Glu
 145 150 155 160

 55 Leu Lys Lys Leu Leu Val Ala Ser Val Gly Asp Asp Leu Gln Tyr His

EP 1 114 862 A2

		165		170		175										
5	Phe	Glu	Arg	Leu	Ala	Arg	Glu	Lys	Asn	Gln	Leu	Ile	Leu	Glu	Asn	Glu
				180					185					190		
	Ala	Leu	Gly	Arg	Asn	Thr	Ala	Gln	Leu	Ser	Glu	Gln	Leu	Glu	Arg	Met
10				195				200					205			
	Ser	Ile	Gln	Cys	Asp	Val	Trp	Arg	Ser	Lys	Phe	Leu	Ala	Ser	Arg	Val
		210					215					220				
15	Met	Ala	Asp	Glu	Leu	Thr	Asn	Ser	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Arg	Gln	Asn
	225					230					235				240	
	Arg	Asp	Ala	His	Gly	Ala	Ile	Gln	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu	Arg	Glu	Gln
20				245				250					255			
	Phe	Arg	Gln	Glu	Met	Ile	Ala	Thr	Gln	Lys	Phe					
				260				265								
25																
	<210>	111														
	<211>	403														
	<212>	PRT														
30	<213>	Mus musculus														
	<400>	111														
	Met	Glu	Lys	Met	Thr	Thr	Leu	Lys	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	Gly	Ile	Leu
35	1				5					10				15		
	Thr	Ser	Thr	Pro	Ile	Arg	Gly	Ala	Gly	Asp	Gly	Met	Glu	Thr	Glu	Glu
				20					25				30			
40	Pro	Pro	Lys	Ser	Val	Glu	Val	Thr	His	Gly	Val	Gln	Pro	Ile	Asn	Gln
			35					40					45			
	His	Val	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Lys	Lys	Val	Ser	Ser	Asp	Ser	Pro	Gly
45		50					55				60					
	Val	Leu	Gln	Leu	Gly	Lys	Ile	Leu	Asn	Glu	Arg	Thr	Val	Glu	Val	Glu
	65				70					75				80		
50	Ala	Val	Arg	Ile	Phe	Val	Pro	Lys	Ala	Ala	Ile	Thr	His	Asp	Ile	Pro
				85					90					95		
	Thr	Lys	Asn	Thr	Lys	Val	Lys	Ser	Leu	Gly	His	His	Arg	Glu	Glu	Leu
55				100					105					110		

EP 1 114 862 A2

	His Asn Gln Ala Glu Val Val Thr Asp Pro Arg Lys Glu Leu Ser Glu	
	115	120 125
5	Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Leu Lys Asn Ser Glu Arg Arg Leu Leu	
	130	135 140
10	Gln Asp Lys Glu Gly Leu Ser Asn Gln Leu Arg Val Gln Thr Glu Ile	
	145	150 155 160
	Asn Arg Glu Leu Lys Lys Leu Leu Val Ala Ser Val Gly Asp Asp Pro	
	165	170 175
15	Gln Tyr His Phe Glu Arg Leu Ala Arg Glu Lys Asn Gln Leu Ile Leu	
	180	185 190
20	Glu Asn Glu Ala Leu Gly Arg Asn Thr Ala Gln Leu Ser Glu Gln Leu	
	195	200 205
	Glu Arg Met Ser Ile Gln Cys Asp Val Trp Arg Ser Lys Phe Leu Ala	
	210	215 220
25	Ser Arg Val Met Ala Asp Glu Leu Thr Asn Phe Arg Val Val Leu Gln	
	225	230 235 240
30	Arg Gln Asn Arg Asp Ala Gln Ser Ala Ile Gln Asp Leu Leu Ser Glu	
	245	250 255
	Arg Glu Gln Phe Arg Gln Glu Met Thr Ser Thr Gln Lys Phe Leu Glu	
	260	265 270
35	Glu Leu Leu Val Ser Leu Gln Trp Gly Arg Glu Gln Thr Tyr Ser Pro	
	275	280 285
40	Asn Thr Gln Pro His Ser Thr Ala Asp Leu Ala Leu Thr Asn His Gly	
	290	295 300
	Leu Ala Gln Ala Ile His Ala His Leu Leu Gly Asn Val Gly Ile Ser	
	305	310 315 320
45	His Gln Lys Lys Ile Pro Thr Thr Val Glu Phe Cys Ser Thr Pro Ala	
	325	330 335
50	Glu Lys Met Ala Glu Lys Val Leu Arg Ile Leu Asp Pro Val Ala Cys	
	340	345 350
	Thr Glu Ser Ser Pro Asp Asn Gln Phe Ala Glu Ser Ser Pro Thr Thr	
55	355	360 365

EP 1 114 862 A2

Leu Leu Thr Thr Lys Lys Asn Ile Gly Arg Phe His Pro Tyr Thr Arg
 370 375 380
 5
 Tyr Glu Asn Ile Thr Phe Asn Cys Cys Asn His Cys Gln Gly Glu Leu
 385 390 395 400
 10
 Ile Ala Leu
 15
 <210> 112
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 20
 <400> 112
 Met Glu Lys Met Thr Thr Leu Lys Ser Ser Glu Asn Lys Gly Lys Gln
 1 5 10 15
 25
 Glu Met Met Lys Gly Lys Lys Met Gln Ser Pro Ser Pro Ala Cys Ser
 20 25 30
 30
 Pro Ala Arg
 35
 35
 <210> 113
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 40
 <400> 113
 Met Met Val Leu Arg Val Glu Glu Leu Val Thr Gly Lys Lys Asn Ser
 1 5 10 15
 Asn Gly Ala Ala Gly Glu Phe Leu Pro Gly Glu Phe Arg Asn Gly Glu
 20 25 30
 45
 Tyr Glu Ala Ala Val Ala Leu Glu Lys Gln Glu Asp Leu Lys Thr Leu
 35 40 45
 50
 Pro Ala Asn Ser Val Lys Gln Gly Glu Glu Gln Arg Lys Ser Glu Lys
 50 55 60
 Leu Arg Glu Ala Glu Leu Lys Lys Lys Lys Leu Glu Gln Arg Ser Lys
 65 70 75 80
 55
 Leu Glu Asn Leu Glu Asp Leu Glu Ile Ile Val Gln Leu Lys Lys Arg

EP 1 114 862 A2

	85	90	95
5	Lys Lys Tyr Lys Lys Thr Lys Val	Pro Val Val Lys Glu Pro Glu Pro	
	100	105	110
	Glu Ile Met Thr Glu Pro Val Asp Val Pro Arg Phe Leu Lys Ala Ala		
10	115	120	125
	Leu Glu Asn Lys Leu Pro Val Val Glu Lys Phe Leu Ser Asp Lys Asn		
	130	135	140
15	Ser Pro Asp Val Cys Asp Glu Tyr Lys Arg Thr Ala Leu His Arg Ala		
	145	150	155 160
	Cys Leu Glu Gly His Leu Ala Ile Val Glu Lys Leu Met Glu Ala Gly		
20	165	170	175
	Ala Gln Ile Glu Phe Arg Asp Met Leu Glu Ser Thr Ala Ile His Trp		
	180	185	190
25	Ala Cys Arg Gly Gly Asn Ala Asp Val Leu Lys Leu Leu Leu Asn Lys		
	195	200	205
	Gly Ala Lys Ile Ser Ala Arg Asp Lys Leu Leu Ser Thr Ala Leu His		
30	210	215	220
	Val Ala Val Arg Thr Gly His Tyr Glu Cys Ala Glu His Leu Ile Ala		
	225	230	235 240
35	Cys Glu Ala Asp Leu Asn Ala Lys Asp Arg Glu Gly Asp Thr Pro Leu		
	245	250	255
	His Asp Ala Val Arg Leu Asn Arg Tyr Lys Met Ile Arg Leu Leu Met		
40	260	265	270
	Thr Phe Gly Ala Asp Leu Lys Val Lys Asn Cys Ala Gly Lys Thr Pro		
	275	280	285
45	Met Asp Leu Val Leu His Trp Gln Ser Gly Thr Lys Ala Ile Phe Asp		
	290	295	300
	Ser Leu Lys Glu Asn Ala Tyr Lys Asn Ser Arg Ile Ala Thr Phe		
50	305	310	315
55	<210> 114		
	<211> 509		
	<212> PRT		

EP 1 114 862 A2

<213> Homo sapiens

5 <400> 114
Met Tyr Ser Pro Leu Cys Leu Thr Gln Asp Glu Phe His Pro Phe Ile
1 5 10 15

10 Glu Ala Leu Leu Pro His Val Arg Ala Phe Ala Tyr Thr Trp Phe Asn
20 25 30

15 Leu Gln Ala Arg Lys Arg Lys Tyr Phe Lys Lys His Glu Lys Arg Met
35 40 45

Ser Lys Glu Glu Glu Arg Ala Val Lys Asp Glu Leu Leu Ser Glu Lys
50 55 60

20 Pro Glu Val Lys Gln Lys Trp Ala Ser Arg Leu Leu Ala Lys Leu Arg
65 70 75 80

Lys Asp Ile Arg Pro Glu Tyr Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Val Thr
85 90 95

25 Gly Lys Lys Pro Pro Cys Cys Val Leu Ser Asn Pro Asp Gln Lys Gly
100 105 110

30 Lys Met Arg Arg Ile Asp Cys Leu Arg Gln Ala Asp Lys Val Trp Arg
115 120 125

35 Leu Asp Leu Val Met Val Ile Leu Phe Lys Gly Ile Pro Leu Glu Ser
130 135 140

Thr Asp Gly Glu Arg Leu Val Lys Ser Pro Gln Cys Ser Asn Pro Gly
145 150 155 160

40 Leu Cys Val Gln Pro His His Ile Gly Val Ser Val Lys Glu Leu Asp
165 170 175

45 Leu Tyr Leu Ala Tyr Phe Val His Ala Ala Asp Ser Ser Gln Ser Glu
180 185 190

Ser Pro Ser Gln Pro Ser Asp Ala Asp Ile Lys Asp Gln Pro Glu Asn
195 200 205

50 Gly His Leu Gly Phe Gln Asp Ser Phe Val Thr Ser Gly Val Phe Ser
210 215 220

55 Val Thr Glu Leu Val Arg Val Ser Gln Thr Pro Ile Ala Ala Gly Thr
225 230 235 240

EP 1 114 862 A2

	Gly	Pro	Asn	Phe	Ser	Leu	Ser	Asp	Leu	Glu	Ser	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Ser	
					245					250						255	
5	Met	Ser	Pro	Gly	Ala	Met	Arg	Arg	Ser	Leu	Pro	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	
					260					265						270	
10	Ser	Ser	Thr	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Val	Glu	Asp	Glu	Met	Asp	Ser	Pro	
					275					280						285	
	Gly	Glu	Glu	Pro	Phe	Tyr	Thr	Gly	Gln	Gly	Arg	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	
15					290					295						300	
	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Trp	His	Glu	Val	Glu	Pro	Gly	Met	Pro	Ser	Pro	
	305						310					315				320	
20	Thr	Thr	Leu	Lys	Lys	Ser	Glu	Lys	Ser	Gly	Phe	Ser	Ser	Pro	Ser	Pro	
					325						330					335	
	Ser	Gln	Thr	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Gln	His	His	Arg	Pro	
25					340					345						350	
	Val	Ile	Thr	Gly	Pro	Arg	Ala	Ser	Pro	His	Ala	Thr	Pro	Ser	Thr	Leu	
					355					360						365	
30	His	Phe	Pro	Thr	Ser	Pro	Ile	Ile	Gln	Gln	Pro	Gly	Pro	Tyr	Phe	Ser	
					370					375						380	
	His	Pro	Ala	Ile	Arg	Tyr	His	Pro	Gln	Glu	Thr	Leu	Lys	Glu	Phe	Val	
35					385					390						400	
	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Asp	Ala	Gly	Gln	Gln	Ala	Gly	Gln	Val	Gly	Phe	
					405					410						415	
40	Leu	Asn	Pro	Asn	Gly	Ser	Ser	Gln	Gly	Lys	Val	His	Asn	Pro	Phe	Leu	
					420					425						430	
	Pro	Thr	Pro	Met	Leu	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Met	Ala	Arg	Pro	
45					435					440						445	
	Val	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Asp	Thr	Lys	Pro	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Glu	
					450					455						460	
50	Gly	Gly	Ala	Ala	Ser	Pro	Thr	Ser	Pro	Thr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Ser	Thr	
					465					470						480	
	Ser	Pro	Ala	Asn	Arg	Phe	Val	Ser	Val	Gly	Pro	Arg	Asp	Pro	Ser	Phe	
55					485					490						495	

EP 1 114 862 A2

Val Asn Ile Pro Gln Gln Thr Gln Ser Trp Tyr Leu Gly
500 505

5

<210> 115

<400> 115

000

10

<210> 116

<211> 1625

15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

20

```

agcagcggcg ggggcccag ggaattctgaa ggaagatttc cattaggtaa tttgtttaat 60
cagtgcgaagc gaaattaagg gaaaatggat gtagaaaatg agcagatact gaatgtaaac 120
cctgcagatc ctgataactt aagtgactct ctcttttccg gtgatgaaga aaatgctggg 180
actgaggaag taaagaatga aataaatgga aattggattt cagcatcctc cattaacgaa 240
gctagaatta atgccaaggc aaaaaggcga ctaaggaaaa actcatcccg ggactctggc 300
agaggcgatt cggtcagcga cagtgggagt gacgccctta gaagtggatt aactgtgcca 360
accagtccaa agggaagggt gctggatagg cgatccagat ctgggaaagg aaggggacta 420
ccaaagaaa gttgtgcagg aggcgaagggt gtctggggta cacctggaca ggtgtatgat 480
gtggaggagg tggatgtgaa agatcctaac tatgatgatg accaggagaa ctgtgtttat 540
gaaactgtag ttttgccttt ggatgaaagg gcatttgaga agactttaac accaatcata 600
caggaatatt ttgagcatgg agatactaag gaagttgcgg aaatgttaag agatttaaat 660
cttggtgaaa tgaaaagtgg agtaccagtg ttggcagtat ccttagcatt ggaggggaag 720
gctagtcata gagagatgac atctaagctt ctttctgacc tttgtgggac agtaatgagc 780
acaactgatg tggaaaaatc atttgataaa ttgttgaaag atctacctga attagcactg 840
gatactccta gagcaccaca gttgggtgggc cagtttattg cttagagctgt tggagatgga 900
attttatgta atacctatat tgatagttac aaaggaactg tagattgtgt gcaggctaga 960
gctgctctgg ataaggctac cgtgcttctg agtatgtcta aagggtgaaa gcgtaaagat 1020
agtgtgtggg gctctggagg tgggcagcaa tctgtcaatc accttgtaa agagattgat 1080
atgctgctga aagaatattt actctctgga gacatatctg aagctgaaca ttgccttaag 1140
gaactggaag tacctcattt tcaccatgag cttgtatatg aagctattat aatggtttta 1200
gagtcaactg gagaaagtac atttaagatg attttgattt tattaagatc cctttggaag 1260
tcttctacca ttactgtaga ccaaatgaaa agaggttatg agagaattta caatgaaatt 1320
ccggacatta atctggatgt cccacattca tactctgtgc tggagcgggt tgtagaagaa 1380
tgttttcagg ctggaataat ttccaaacaa ctcagagatc tttgtccttc aaggggcaga 1440
aagcgttttg taagcgaagg agatggagggt cgtcttaaac cagagagcta ctgaatataa 1500
gaactcttgc agtcttagat gttataaaaa tatatatctg aattgtaaga gttgttagca 1560
caagtttttt tttttttttt ttaagcactt gttttgggta caaggcattt ctgacatttt 1620
gggta 1625

```

50

<210> 117

<211> 3510

55

<212> DNA

<213> Mus musculus

```

5      <400> 117
      gaattcggca cgaggtgtgc taagacctga cggctagcgc tgctttggct actgcacgcc 60
      ccgctgtaag gggcccgcctg tctccagaag aactggatat tctttgttac aattatggca 120
      gacaaattaa caagaattgc tattgtcaac cagcacaat gcaaacctaa gaaatgtcga 180
10     caggagtgc  aaaagagttg cctgtggtt cggatgggaa aattgtgcat agaagttaca 240
      ccccagagca aaatagcatg gatttctgaa actctctgta ttggttgtgg tatttgtatt 300
      aagaaatgtc cctttggcgc cttatcaatt gtcaatttgc caagcaactt ggaaaaagaa 360
      acaacacatc gctactgtgc caatgccttc aagcttcaca gggtgcctat ccctcgtcca 420
      ggtgaagttt tgggattagt tggaaactaa ggtattggaa agtcaactgc actaaaaatt 480
15     ttagcaggaa aacaaaagcc aaaccttgga aagtatgatg atccacctga ttggcaagag 540
      attttgcatt atttccgtgg atctgaatta caaaattact ttaccaagat tctcgaagat 600
      gacctaaaag ccattatcaa acctcaatat gtagaccaa ttcccaaggc tgcaaggagg 660
      acagtgggct ctattctgga ccgaaaagat gaaacaaaga cacaggcaat tgtatgtcag 720
      cagcttgatt taactcacct taaagaacga aatgtcgaag atctttcagg aggagagtgt 780
20     cagagatttg cttgtgctgt cgtttgcata caaaaggctg atatttttat gtttgatgaa 840
      ccttctagtt acctcgatgt caagcaacgt ttaaaggctg ccattacgat tcgatctcta 900
      ataaatccag atagatatat cattgtggtg gagcatgatc taagtgtatt agactatctc 960
      tctgacttca tctgctgtct atatggggta ccgagtgcct atgggtgtgt cacgatgcct 1020
25     tttagtgtaa gagaaggcat aaatatattt ttggatggct atgttccaac agagaacctg 1080
      aggttcaggg atgcgtcgct tgtttttaag gtagctgaga cagcaaata gaagaagtt 1140
      aaaaagatgt gcatgtataa atatcccggg atgaagaaaa agatgggaga gttcagagta 1200
      gcaattgtag ctggagagtt cacggactct gagatcatgg tgatgctggg ggagaatggt 1260
30     acaggtaaaa ctacatttat cagaatgctt gctggaaggc ttaaaccaga tgaaggagga 1320
      gaagtgccag ttctaaatgt cagttataag ccacagaaaa tcagtcccaa atcaacagga 1380
      agtggttcgc agttactgca tgaagagatc agagatgctt acacgcctcc gcagtttgtg 1440
      actgatgtaa tgaagccctt acagattgaa aacatcattg accaagaggt acagacattg 1500
      tctggtgggt aacttcagcg agtagcttta gctctttgtt tgggcaaacc tgctgacgtc 1560
35     tatttgattg atgaaccttc tgcataattg gattctgagc aaagattaat ggcagctcgg 1620
      gtcgtcaaac gtttcattct ccatgcaaag aagacagctt ttgttgtaga acatgacttc 1680
      atcatggcca cctatctagc agatcgcgtc atcgtttttg atgggtgtcc atcaaagaac 1740
      acagttgcaa acagtcctca gactcttttg gctggcatga acaaattttt gtctcagctc 1800
40     gaaattacat tcagaagaga cccaacaac tacaggccac gaataaataa gctcaattca 1860
      atcaaggatg tagaacaaaa gaagagtgga aactactttt tcttggtatg ttagattgag 1920
      tctgaactta taagccattt acttactggg atttttatca tataaaactt taatcaggtt 1980
      ttatggcccc acatactctg gagcttgaag tatgatttcc ttaatgtgac atcaaaaagc 2040
45     cagttgtctt gtaaatgtt gtttaagaac tattttgttc ttaagattaa acctctgtgc 2100
      atactacatg aacatggaga catttcagat tatcagttac ctccagattt tcacaatcta 2160
      cggggagatt ttcagttgta tattatatcc atgtaccaa tgcttcctgg tgttgcccat 2220
      ctttaaaatc ttggataaaa tctgtactta cctgtttgct aagtgtagca gtataacaga 2280
      actgccccct tctaaaaagc cagtcacaga cttgctgcca aagtcgtata cataagcatc 2340
50     agggctatat ttgctacttg tgttcagtgt gtgcttccaa ggaacagtgt ctgctacaaa 2400
      caccattggt ggaagatggt gatgaccaac ttatgcattg tttttaatga gtttttggtg 2460
      cttttgaaca tctgtcaaaa ttattttcag tgccctaatt taactttttt ttttagttct 2520
      tacattctat aacaacattc acagtaatgt tacttttata aatatataat cactgatcaa 2580
      gattagggag gaggcatttc tgaagactat ttgcttcctg cagaactata ggcttgggct 2640
55     ggggagatgg ttcagtcagt aagtacaagc tgcacgctca tgaggaccat atttgagact 2700

```

ttagtagaag tgaagtccag cagatcccta aagcccactg gcctgccagc ctaacacagt 2760
 ctatgagcac attcagtaga aggtcctgtc ttaaaagcta agtggacagt aattgaggaa 2820
 5 gacactctgg caccaacaca cacacacaaa acccaaccga tacagtcttt atagtgtgtg 2880
 cctaagtatc tggattttag ggtttcggtt ttaattttgt tttgagacag cttgtcgtcc 2940
 tatagcccaa gctggcctca aattatgtat ccaaggacaa ccttgaattt ctcagcccac 3000
 tacctaggct tggattacac agtgctgaag atcaaaccga gggtttgtg tttgtctatg 3060
 caacactcta acaactgagc tacatcccca gccctacata ttttagactc cagagtcttc 3120
 10 tgttgagcaa ccaagggaca acctaaaaca acttctccag tgagtgcagg gaaatagcaa 3180
 tacaaagtgt ccattgtgc agtgcaatcc tatttgttgg aatcaaagga cattatccag 3240
 attttacaat atgcccact ggaattatga ggaaggtgga ttataatgaa cagggcaggc 3300
 agaacaggaa aaattagaag tatttgataa gacttttagaa ctttaataa taggtctgat 3360
 15 taatttgcag acaatgatag aaagtgtgtt ttgactgata cccattaggc tttctaaaaa 3420
 tgaatttata tatccataaa tatgtttctg ttgttaagga accaagtata tggaataaaa 3480
 tctcccttta tcagttaaaa aaaaaaaaaa 3510

20 <210> 118
 <211> 3566
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <400> 118
 ccggctctga gacacgctgt gtggctgaaa agtgaaggca agagctcatt tggcctctgt 60
 gctccctcc gcaagggatc gtttctccag aagagctgga tattcttctg ccagttatg 120
 30 gcagacaagt taacgagaat tgctattgtc aacctgaca aatgtaaacc taagaaatgt 180
 cgacaggaat gcaaaaagag ttgtcctgta gttcgaatgg gaaaattatg catagagggt 240
 acacccaga gcaaaatagc atggatttcc gaaactcttt gtattggttg tggatctgt 300
 attaagaaat gcccttttgg cgcttatac attgtcaatc taccaagcaa cttggaaaaa 360
 gaaaccacac atcgatatg tgccaatgcc ttcaaacttc acaggttgcc tatccctcgt 420
 35 ccagggtgaag ttttgggatt agttggaact aatggtattg gaaagtcaac tgctttaaaa 480
 atttttagcag gaaaacaaaa gccaaacctt ggaaagtacg atgacctcc tgactggcag 540
 gagattttga cttatttccg tggatctgaa ttacaaaatt actttacaaa gattctagaa 600
 gatgacctaa aagccatcat caaacctcaa tatgtagacc agattcctaa ggctgcaaag 660
 40 gggacagtgg gatctatttt ggaccgaaaa gatgaaacaa agacacaggc aattgtatgt 720
 cagcagcttg atttaaccca cctaaaagaa cgaaatgttg aagatcttcc aggaggagag 780
 ttgcagagat ttgcttgtgc tgtcgtttgc atacagaaag ctgatatttt catgtttgat 840
 gagccttcta gttacctaga tgtcaagcag cgtttaaagg ctgctattac tatacgatct 900
 ctaataaaatc cagatagata tatcattgtg gtggaacatg atctaagtgt attagactat 960
 45 ctctccgact tcattctgtg tttatatggt gtaccaagcg cctatggagt tgtcactatg 1020
 ccttttagtg taagagaagg cataaacatt tttttggatg gctatgttcc aacagaaaaa 1080
 ttgagattca gagatgcac acttgttttt aaagtggctg agacagcaaa tgaagaagaa 1140
 gttaaaaaga tgtgtatgta taaatatcca ggaatgaaga aaaaaatggg agaatttgag 1200
 50 ctagcaattg tagctggaga gtttacagat tctgaaatta tgggtgatgct gggggaaaat 1260
 ggaacgggta aaacgacatt tatcagaatg cttgctggaa gacttaaac tgatgaagga 1320
 ggagaagtac cagttctaaa tgtcagttat aagccacaga aaattagtcc caaatcaact 1380
 ggaagtgttc gccagttact acatgaaaag ataagagatg cttatactca cccacaattt 1440
 55 gtgaccgatg taatgaagcc tctgcaaatt gaaaacatca ttgatcaaga ggtgcagaca 1500
 ttatctgggt gtgaactaca gcgagtagct ttagcccttt gcttgggcaa acctgctgat 1560

EP 1 114 862 A2

gtctatttaa ttgatgaacc atctgcatat ttggattctg agcaaagact gatggcagct 1620
cgagttgtca aacgtttcat actccatgca aaaaagacag cctttgttgt ggaacatgac 1680
5 ttcacatgag ccacatatct agcggatcgc gtcacgtgtt ttgatgggtg tccatctaag 1740
aacacagttg caaacagtcc tcaaaccctt ttggctggca tgaataaatt tttgtctcag 1800
cttgaatta cattcagaag agatccaaac aactataggc cacgaataaa caaacttaat 1860
tcaattaagg atgtagaaca aaagaagagt ggaaactact ttttcttgga tgattagact 1920
gactctgaga atattgataa gccatttatt aaaaggagta tttactagaa tttttgtca 1980
10 tataaaactt gaatcaggat tttatgcccc acatactctg gaacttgaag tataatatat 2040
ttaatataac ataaaaagcc agttgggttc taaattgtag ttgaaacaca gaaatgcca 2100
cttttctgtt cctgaagagg ctctttgtg cataatattc taaaatgaag acatttcaag 2160
ctatacaaat tacttccaag tttcatgat gtatgggaag attttcagta ggtgtattat 2220
15 attcacggta ccaaatgctg accagtgtg ctccattttt taaatcttga aaagggtttc 2280
tgtacttacc tggtttgcca agtatgccag tgtaatgaaa ctgcccttat tttaaaagcc 2340
agtcaaatgat tccactgatt gacatttgat aaataaacat caggattatg tttattgttt 2400
gttttcagtc tttgcactat attaccagta tatggtttcc gaggaagatt atctactgca 2460
aaacaccact gttggaaaaa taggtatttt taaattgttt ttaatctttt ttggtgcttt 2520
20 taaacatggt tagcaaaaaa caattcagtc cattccccgc aaaaaacccc taactttact 2580
ctgaactttt tttgtttttg cattccatga ggttctgtat tcagtcattc tctaggtaat 2640
gtcatttttg tacacatata tttatataat cactgattga gatttaggaa aaagcatttc 2700
taaagaatat ttgcttcct tagaactaca gactcgaaat ctttaaagat ggtgcctaag 2760
25 catctatgta ttttttttaa gtccacaga ttttctgtt gggcaggcca aggattataa 2820
accacttccc taaaggcaac attaatgcaa aagtcctcag atggcaatac aaagtatccc 2880
ctggtaccac atatattcat ttgtgagttt ggatatagag cacattatct aaaccatttt 2940
gtagtcccaa aaacccatct aaatttcttg agttcctgaa tttgaacag gattacctgg 3000
30 agectggagc cactttaagt tgtacttctg actaaactgg aattatgagt gaggaagagt 3060
gtttactaaa taaatgactg gggcaagcaa aattgaggag gaaattagaa actggttgac 3120
aaactttaag agctacttga aataacagaa gtcttgatta atatgcaaat aatggctaga 3180
aagtatggtt taactggacc ctattatgcc ttttaaaaat aatttcagta acccataaat 3240
acatgttgta aaaaattcaa atatacagaa tggaataaaa aaatgatctc cctttattac 3300
35 cctcccaag gttaccagcg tttgaattta ataattgata ttctttcatg ctttttctg 3360
tgcaacttacc taagtgtgaa tatgtaaagg gttgttttg tatacaaatg ggattatact 3420
aaaataagta atgcctattt ttaaggatag gttaaatttg tgaatgatca tttcaaatat 3480
attgaataaa ataagcaaaa gctattgtta tttactgac ctgaaaaaaa aaaaaaaaaa 3540
40 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3566

<210> 119
<211> 2321
45 <212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 119
50 ggtccttgcc ctgcagctc cggccctega caccaccggc ccctccgctg gtgacgcccc 60
cgcagaggct tcgctgctgc cgaggccttc tctcgcgac tcgtcgccgc aggattctac 120
tttactggg ttcgcccgc acaccgccac cattgacgcc atgtcgagtt attctagtga 180
ccgagaccgc ggccgggac gaggggttgg tgcacctga tttggaggga gtagaacagg 240
65 accctctct ggaaagaagt ttggaatcc tggggagaaa ctagttaaaa agaagtgga 300
tcttgatgag ctgcccacat ttgagaagaa tttttatcaa gaacacctg atttggaag 360

gcgcaccgca caagaggtag atacatacag aagaagcaag gaaattacag ttagagggtca 420
 caactgtcca aaacctgttc tgaattttta tgaagcaaac tttcctgcga atgtcatgga 480
 5 tgtgattgca aggagaaact ttactgaacc cactgctatt caagctcagg gctggccagt 540
 tgctctcagt ggattggata tggttggagt agctcagact ggatctggga aaacattatc 600
 ttatttgcgt cctgccattg tacacataaa ccaccagcca ttcttagaga gaggtgatgg 660
 gcctatttgc ttggtgctgg caccaactcg agaactggca cagcagggtc agcaagtggc 720
 10 tgctgaatat tgcgagctt gtcgcttgaa gtctacttgc atctatgggt gtgctcccaa 780
 aggaccacag attcgtgatt tggaaagagg tgtggaaatc tgtattgcaa cacctggaag 840
 actgattgac tttttagagt gtgggaaaac caatctgaga agaacaactt accttgcctc 900
 tgatgaagct gataggatgc ttgatatggg atttgaaccc cagataagga aaattgtgga 960
 tcaaataaga cctgataggc aaacactaat gtggagtgcga acctggccaa aagaagtaag 1020
 15 acagcttgct gaagatttcc tgaagacta tattcatatc aatattgggt cactggaact 1080
 gagtgc aaac cataacattc ttcagattgt ggatgtatgt catgatgtcg aaaaggatga 1140
 aaagcttatt cgtctgatgg aagaaatcat gagtgagaag gagaataaaa ctattgtttt 1200
 tgttgaaacc aaaagaagat gtgatgaact taccagaaaa atgaggagag atgggtggcc 1260
 20 tgccatgggc atccatggtg acaagagtca gcaggaacgt gactgggttc taaatgaatt 1320
 caaacatgga aaagctccta ttctgattgc taccgatgtg gcctccagag ggctagatgt 1380
 ggaagatgtg aaatttgc tcaattatga ctaccctaac tcctcagagg atttatattca 1440
 tcgaattgga agaactgctc gcagtaccaa aacaggcaca gcatacactt tctttacacc 1500
 taataacata aagcaagtga ggcaccttat ctctgtgctt cgggaagcta atcaagcaat 1560
 25 taatcccaag ttgcttcagt tggtcgaaga cagaggttca ggtcgttcca ggggtagagg 1620
 aggcattgaag gacgatcgtc gtgacagata ctctgcaggc aaaaggggtg gatttaatac 1680
 ctttagagac agggaaaact atgacagagg ctactctaact ctgcttaaga gagatttttg 1740
 ggctaaaact cagaatggtg tttacagtgc tgcaaattac accaatggga gctttggaag 1800
 30 taattttgta tctgtggca tacagaccag ttttaggact ggtaatccaa cagggactta 1860
 ccagaacggt tatgatagca ctacgcaata tggaaagtaat gttgcaataa tgcacaatgg 1920
 tatgaaccaa caggcatatg catatcctgc taccgagct gctgcgccta tgattggcta 1980
 tccccagcca acagggtatt ctcaataaga ctttagaagt atatgtaaat gtctgttttt 2040
 35 cataattgct ctttatattg tgtgttatca gacaagatag ttatttaaga aacatgggaa 2100
 atgcagaaat gactgcagtg cagcagtaat tatggtgcac tttttctgct atttaagttg 2160
 gatatttctc tacattcctg aaacaatttt taggtttttt tttgtactag aaaatgcagg 2220
 cagtgttttc acaaaagcaa ctgtacagtg atttcaaata caataaatga aggcaatgca 2280
 40 tggccttcca ataaaagata tttgaagact gaaaaaaaaa a 2321

<210> 120

<211> 1217

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 120

50 tgcctgcaaa gatcacactt tcctaactga gccaccctca cccctcagct gtctctttca 60
 tttcaattct tgaaactttc atacatcttg tttgtttgat ttatctacag aaaatgacct 120
 gaagtgacct agggcaagaa ctctcatagg accagtcaaa tatgacatcc cttgctgaag 180
 agaaagccat gaatacctcc agcagaaatg cctccctggg gagctcacac cccccattc 240
 ccatagtgca ctgggtcatc atgagcatct cccctctggg ctttgtggag aatgggatcc 300
 55 tcctctgggt cctctgcttc cggatgagga gaaatccctt caggtctac attaccact 360
 tgtccattgc tgatatctct cttctgttct gtatttttat cctgtccatt gactatgctt 420

tagactatga actctcttct ggccatcact acacaatcgt gacattatcg gtgacttttc 480
 tattttggcta caacacgggc ctctatctgc tgacagccat cagtgtggag aggtgcctat 540
 5 cggctcctcta ccccatatgg tacagatgcc accgccccaa gcaccagtca gcattcgtct 600
 gtgcccttct gtgggcactt tcgtgcttgg tgaccacat ggagtatgtc atgtgtattg 660
 acagcggaga agagagtcac tctcggagtg actgccgggc ggtcatcatc ttcataagcca 720
 tcctcagctt cttggtcttc actccgctca tgttagtgte cagcaccatc ttggtggtga 780
 10 agatacggaa gaacacgtgg gcctcccatc cttcgaagct gtacattgtc atcatggcca 840
 ccattatcat attcctcatc tttgccatgc ccatgcggtt cctctacttg ctgtactacg 900
 agtactggte agcctttggg aacctgcata acatctcctt gcttttctcc accatcaaca 960
 gcagcgccaa ccttttcac cacttttttg tggcgagcag taagaagaag cgcttcaggg 1020
 agtccttaaa agtcgtcctg accagggcct tcaaagatga aatgcaacc aggcgccagg 1080
 15 agggcaacgg caacactgta tccattgaga ctgtggtctg aggacagcag gggaaattgt 1140
 ggacagaaac agtggaatgc tggaggcttt tagcttgtgc ttggaatgca atttaagcac 1200
 atttaaatct cctaact 1217

20

<210> 121

<211> 1144

<212> DNA

25

<213> Homo sapiens

30

<400> 121

35

40

45

50

agccccctga aatacggaga ataagaatct tagaggttgt tcagcagaag tcttgagatg 60
 ctttttcagt ggttaagggt aaaaaatgac tactaaaaat ttagaaacca aagtcaccgt 120
 tacttcatcc ccaaccgag gagcaggaga tggaaatggaa actgaggaa caccataatc 180
 tgttgaagtt accctcggag tccaatctag aaagcatcat agtcttcaga gtccatggaa 240
 gaaagcagtt ccatacagaga gcccaggagt tcttcagcta gggaaaatgc tcaactgaaa 300
 agcaatggaa gttaaagctg taagaatatt agtccccaa gctgctataa ctcatgatat 360
 35 ccccaacaaa aatacaaagg ttaagtctct gggacatcat aaaggagaat tccttggcca 420
 gtcagaggga gttatagaac ctaataagga actctcagag gtaagaatg tattggaaaa 480
 gctcaagaat tctgaaagaa gggtactaca ggacaaagaa ggtctttcaa accagctccg 540
 tgtaacagaca gaggtaaatc gtgagttaaa aaagttaact gtggcttctg ttggggatga 600
 tcttcagtat cacttgaac gctagcccg tgagaaaaat cagcttattt tagaaaatga 660
 40 agccctaggt cgaaacacag ctgagctttc tgaacagtta gaacgtatgt caatacagtg 720
 tgatgtatgg cgaagttaat tccttgcaag cagggtaatg gcagatgagt taaccaactc 780
 aagagcagct ttacagcgtc aaaaccgtga tgcacacggg gctatacaag atctcctaag 840
 tgaacgggaa cagtttcgtc aagaaatgat agctaccag aagttctaag aatttttagat 900
 45 ccagttacct gcaaagagag ttcacctgat aatccatttt ttgagtcttc accaaccacc 960
 ttacttgcta caaagaaaaa tattggacga ttcatccct atactagata tgaaaaatata 1020
 actttcaatt gctgcaatca ctgccgggga gaactgattg ccctttaaca gtcaatatgt 1080
 tggaggcatg ctaaggtact tccttattac ccaagagtca ttattatttg ggagctgggg 1140
 ttct 1144

55

<210> 122

<211> 1812

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 122

5 aattcgtcga caaggggagg gttggcttca gaggcsagg ggagtttaca agtcagccgg 60
 ctgctgagcg agtgaagagc ctgagcgggtg gacattgaag taaggatatac acaggtcttc 120
 ggtgaaagtc ttggattgta ttctcattag ttatggaaaa aatgactacc cttaaaagtt 180
 cggaaaacaa aggcacacctt acttcgaccc caatccgagg agcaggagat ggaatggaaa 240
 10 cggaggagcc ccctaagtct gttgaagtca cccacggagt ccaaccata aatcaacatg 300
 tccttccaag tccacggaag aaagtgtctt cagacagccc gggcggttctt cagctgggga 360
 agattcttaa tgaagaaca gtggaagttg aagctgtcag aatatttgtt cccaaagctg 420
 ctatcactca cgacatcccc accaagaaca caaaggttaa gtccctagga catcacagag 480
 aagaactcca caatcaggca gaagtggta cagacccaag gaaggaactc tcagaggtaa 540
 15 agaaggtttt ggaaaagctc aagaattctg aaaggaggct acttcaggac aaagaaggcc 600
 ttccaatca gctccgagta cagacagaga taaatcgtga gttaaagaag ttactcgtgg 660
 cttctgttgg ggatgacccg cagtatcact ttgaacgtct agcccgaggag aagaaccagc 720
 tcatcttaga aaatgaagca ctaggtcgga acacagccca gctttctgaa cagctggaac 780
 20 ggatgtcaat acagtgcgat gtctggagaa gtaaatctct tgcaagcagg gtaatggcag 840
 atgagttaac aaacttcaga gtgggtttac agcgtcagaa ccgagatgcc cagagcgcta 900
 tccaggatct cctgagtga cagagcagct ttctgcagga aatgacctct acccaaaaat 960
 ttttggaga actcttggtc tccttacagt gggggagaga gcagacatac tccccataca 1020
 cacagcccca tagcacggca gacttagcac tcacgaacca tggactggca caagcaatac 1080
 25 atgcccctct gttggggaat gttggcatta gccatcaaaa gaagattcca acaacagtcg 1140
 aattctgcag taccacagct gagaataatg ctgaaaaggt tctgcggatt ttggatccag 1200
 ttgcctgtac agagagctct ccggacaacc aatttgcgtg atcttcacca accacattac 1260
 tcactacaaa gaaaaatatt ggacgtttcc atccctatac cagatatgaa aatataactt 1320
 30 tcaattgctg caatcactgc cagggggagc tcattgctct ttagtgtgta gtctgttgga 1380
 gccatgctca gtaccagag tcattatttg ggagcccgga ttagtaagtt gctagaaaata 1440
 aaatcaattc atcgtgatat aatacatacc catgaagcta ttctatgtac tggattccag 1500
 attatttttt aacaaatata tcagggttaag aaagtgaagc ttgttagata tatttaaaaga 1560
 35 acagaatact tcccagtaca tagtatttat gctaaaaaac taaaaagatt ttataacttt 1620
 ctttttaggc ctatattatt attctgttat atattttatat aaactataag cagggtttcat 1680
 tttggtgcat aaagcaaac caggcaaac ccaaccatgc attgtaaagg ggtgtggcca 1740
 tatccatcct ttaccgctgt ctggctgctt tactgtaggg cagcagagtc ggtgtgtggc 1800
 tagcaaaagtc ca 1812

<210> 123

<211> 1889

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 123

50 aattcgtcga caaggggagg gttggcttca gaggcsagg ggagtttaca agtcagccgg 60
 ctgctgagcg agtgaagagc ctgagcgggtg gacattgaag taaggatatac acaggtcttc 120
 ggtgaaagtc ttggattgta ttctcattag ttatggaaaa aatgactacc cttaaaagtt 180
 cggaaaacaa agggaaacaa gaaatgatga aaggtaagaa aatgcaaac cctagccctg 240
 cctgctcacc cgcgcgttag ccagagctgg catccttact tcgaccccaa tccgaggagc 300
 55 aggagatgga atggaaacgg aggagccccc taagtctgtt gaagtcaccc acggagtcca 360
 acccataaat caacatgtcc ttccaagtcc acggaagaaa gtgtcctcag acagcccgagg 420

EP 1 114 862 A2

5 cgttcttcag ctggggaaga ttcttaatga aagaacagtg gaagttgaag ctgtcagaat 480
 atttgttccc aaagctgcta tcaactcacga catccccacc aagaacacaa aggttaagtc 540
 cctaggacat cacagagaag aactccacaa tcaggcagaa gtggtcacag acccaaggaa 600
 ggaactctca gaggtaaaga aggttttggg aaagctcaag aattctgaaa ggaggctact 660
 tcaggacaaa gaaggccttt ccaatcagct ccgagtacag acagagataa atcgtgagtt 720
 aaagaagtta ctctgtgctt ctgttgggga tgacccgcag tatcactttg aacgtctagc 780
 10 ccgggagaag aaccagctca tcttagaaaa tgaagcacta ggctcggaaca cagcccagct 840
 ttctgaacag ctggaacgga tgtcaatata gtgcgatgct tggagaagta aattccttgc 900
 aagcagggta atggcagatg agttaacaaa cttcagagtg gttttacagc gtcagaaccg 960
 agatgccag agcgttatcc aggatctcct gagtgaacga gagcagtttc gtcaggaaat 1020
 gacctctacc caaaaatttt tggagaagact ctgggtctcc ttacagtggg ggagagagca 1080
 15 gacatactcc cctaacacac agcccatag cacggcagac ttagcactca cgaacatgg 1140
 actggcacia gcaatacatg cccatctgtt ggggaatggt ggcattagcc atcaaaagaa 1200
 gattccaaca acagtcgaat tctgcagtac ccagctgag aaaaatggctg aaaagggtct 1260
 gcggattttg gatccagttg cctgtacaga gagctctccg gacaaccaat ttgctgaatc 1320
 20 ttcaccaacc acattactca ctacaaagaa aaatattgga cgtttccatc cctataccag 1380
 atatgaaaat ataactttca attgctgcaa tcaactgccag ggggagctca ttgctcttta 1440
 gtgtgtagtc tgttgagacc atgctcagta ccagagtcga ttatttgga gcccgatta 1500
 gtaagttgct agaaataaaa tcaattcatc gtgataata acatacccat gaagctatct 1560
 catgtactgg attccagatt attttttaac aaatatctca gggtaaagaaa gtgaagcttt 1620
 25 gtagatatat taaagaaca gaatacttcc cagtacatag tatttatgct aaaaaactaa 1680
 aaagatttta taactttctt ttaggcccta tattattatt ctgttatata tttatataaa 1740
 ctataagcag gtttcatttt ggtgcataaa gcaaaaccag gcaaaactcca accatgcatt 1800
 gtaaaaggggt gtggccatat ccatccttta ccgctgtctg gctgctttac tgtaggcgag 1860
 30 cagagtcggg gtgtggctag caaagtcca 1889

35 <210> 124
 <211> 1758
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

40 <400> 124
 gttccagggg ttmatcsrc aagagagaaa aacatagact cacggctgcc aacatgatgg 60
 tactgagagt agaggagctg gtaacaggca aaaagaacag caatggggcc gcagggggaat 120
 tccttcctgg ggagtccaga aatggagaat atgaagctgc tgttgctttg gagaagcaag 180
 aggacctgaa gacacttccg gccaacagcg tgaagcaggg ggagggaaca cggaaaagcg 240
 45 agaaactgcg agaggcagag ctcaaaaaa aaaaactaga acaaagatca aagcttgaaa 300
 acttagaaga ccttgaaata attgttcaac tgaagaaaag gaaaaaatc aagaaaacca 360
 aagttccagt tgtgaaggag ccagaacctg aaattatgac tgaacctgtg gatgtgccga 420
 ggtttctgaa agctgcgctg gagaacaaac tgccagttgt agagaaattc ctgtcagaca 480
 agaacagccc cgacgtctgc gatgagtata aacggacggc actccaccga gcatgcttag 540
 50 aaggacactt ggcgatcgtg gagaagttaa tggaggctgg agcccagatt gaattccgag 600
 atatgcttga atccacagcc atccactggg catgtcgtgg aggaacgca gatgtcctga 660
 aactgttgcg gaacaaagga gccaaaatca gtgccagaga caagcttctc agcacagcgc 720
 tgcagtgtgg ggtgaggact ggtcattacg agtgcgctga gcacctcatc gcctgcgagg 780
 55 ctgatctcaa tgccaaggac agagaaggag acaccctact gcatgatgct gtgaggctga 840
 accgctataa gatgattcga ctcttgatga ccttcggtgc ggacctcaag gtcaagaact 900

5 gtgctgggaa gacccccatg gatctggtgt tgcactggca gagtggaacc aaagcaatat 960
 tgcacagcct caaggagaat gcctacaaga actctcgcat agctacattc tgagaaaaga 1020
 gactcaacag gagctgttcg caggcatttt ttaaagcatt tcccaacaga agagcaacta 1080
 gcaataaaat ccagcttttg ttgcccagcc aaatagggag agatgctcaa agaagcttca 1140
 agaaagcact gggttgtagg tgtaaaata tcctctagtg atgttcacca cttttattta 1200
 ttctaccta tttatttatt tcatagcacc agtattcagg ctttcacgaa catcattttg 1260
 10 ggggagcaag acttcacatg tatgtacatt cagagtcttc ccatagctct taaaccgtgt 1320
 ggggtgaatg tgtctaattg caccctttg tgttctcact tgcataaagc tattcaaggc 1380
 actttttaaa aggcaagggt tgatccccgc agcccttctc tgaattctca ctgctgatat 1440
 ctgaatgaag caacagaagg cagcagtaa cgcagacggg aacggaagca gttccgcagg 1500
 actggcgcgr aggctcgcca cccaccaca gatttggttc ggtttggttg tttaccarat 1560
 15 cacatgatkt cgatktccca aggtgaaggc aacgtcagga gtsccgcatg tagggagatg 1620
 gagggagtag gcaatggggc caaggaaaac tgagttcgat gaaagaagaa atcaaaagga 1680
 cagcgcgtgt aaatgtataa atgtatattg tgttgtatgt atattttata tttataataa 1740
 atgcaacta attcccgg 1758

20

<210> 125

<211> 43

<212> DNA

25

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Antisense
 primer that links the Sp6 promoter with a sequence
 homologous to human MRP-14

30

<400> 125

atttaggtga cactatagaa taccccgagg cctggcttat ggt

43

35

<210> 126

<211> 41

<212> DNA

40

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Sense primer
 that links the T3 promoter with a sequence
 homologous to human MRP-14

45

<400> 126

aattaaccct cactaaaggg ggtggctcct cggctttgac a

41

50

<210> 127

<211> 30

<212> DNA

55

<213> Homo sapiens

5 <400> 127

gagagagqta ccatgccqtc tgaactqqag

30

10 <210> 128

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

15 <400> 128

gagagagaca cgtgctactc cttgtggtg tctttg

36

20

Patentansprüche

1. Verwendung mindestens eines Polypeptids oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 1 bis SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 7 bis SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 103 bis SEQ ID Nr. 104 oder SEQ ID Nr. 106 oder dieses kodierende Nukleinsäuren oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.
2. Verwendung mindestens eines Polypeptids oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 5 bis SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 10 bis SEQ ID Nr. 48, SEQ ID Nr. 55 bis SEQ ID Nr. 58, SEQ ID Nr. 89 bis SEQ ID Nr. 94, SEQ ID Nr. 105 oder SEQ ID Nr. 109 bis SEQ ID Nr. 114 oder dieses kodierende Nukleinsäuren oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Hauterkrankungen und/oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.
3. Verwendung mindestens eines Polypeptids oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 51 bis SEQ ID Nr. 54 oder SEQ ID Nr. 101 bis SEQ ID Nr. 102 oder dieses kodierende Nukleinsäure oder Varianten davon zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.
4. Verwendung mindestens einer Nukleinsäure oder Varianten davon gemäß einer der SEQ ID Nr. 49 oder SEQ ID Nr. 50 zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Hauterkrankungen und/oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.
5. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäure eine DNA oder RNA, vorzugsweise eine DNA, insbesondere eine doppelsträngige DNA ist.
6. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Sequenz der Nukleinsäure mindestens ein Intron und/oder eine polyA-Sequenz aufweist.
7. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Form ihrer antisense-Sequenz.
8. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäure synthetisch hergestellt worden ist.
9. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polypeptid synthetisch hergestellt worden ist.
10. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polypeptid

ein Fusionsprotein ist.

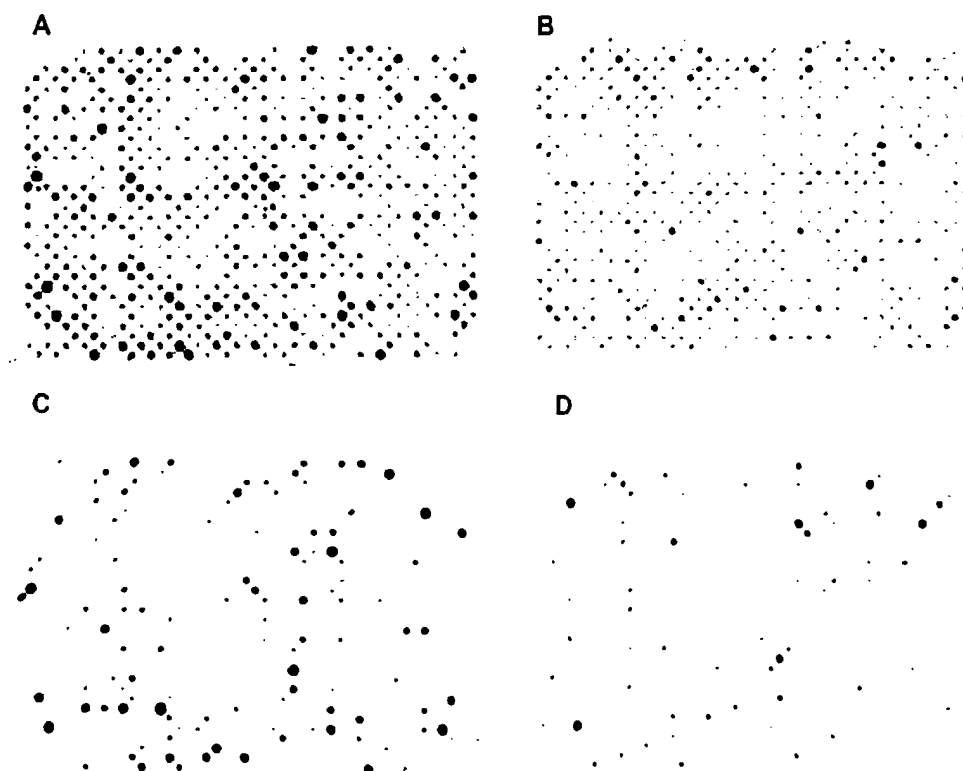
11. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Vektors, vorzugsweise in Form eines Plasmids, shuttle Vektors, Phagemids, Cosmids, Expressionsvektors oder gentherapeutisch wirksamen Vektors.
12. Verwendung einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines knock-out Genkonstrukts oder einer Expressionskassette.
13. Wirtszelle, transformiert mit einem Vektor oder einem knock-out Genkonstrukts nach einem der Ansprüche 11 oder 12.
14. Wirtszelle nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Hautzelle handelt.
15. Transgene embryonale nichtmenschliche Stammzelle, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein knock-out Genkonstrukt oder eine Expressionskassette nach Anspruch 12 enthält.
16. Verfahren zur Herstellung eines transgenen nichtmenschlichen Säugetiers, dadurch gekennzeichnet, daß eine embryonale nichtmenschliche Stammzelle nach Anspruch 15 zu einem transgenen nichtmenschlichen Säugetier regeneriert wird.
17. Transgenes nichtmenschliches Säugetier, dadurch gekennzeichnet, daß sein Genom ein knock-out Genkonstrukt oder eine Expressionskassette nach Anspruch 12 enthält.
18. Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen in einer geeigneten Wirtszelle, dadurch gekennzeichnet, daß eine Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 8 exprimiert wird.
19. Verfahren zur Herstellung eines Fusionsproteins zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen in einer geeigneten Wirtszelle, dadurch gekennzeichnet, daß eine Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 1 bis 8 exprimiert wird.
20. Verfahren zur Herstellung eines Antikörpers, vorzugsweise eines polyklonalen oder monoklonalen Antikörpers zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Antikörper produzierender Organismus mit einem Polypeptid oder funktionelle Äquivalente davon oder Teile davon mit mindestens 6 Aminosäuren, vorzugsweise mit mindestens 8 Aminosäuren, insbesondere mit mindestens 12 Aminosäuren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 9 oder 10 immunisiert wird.
21. Antikörper zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß er gegen ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und 9 oder 10 gerichtet ist.
22. Verwendung eines Antikörpers nach Anspruch 21 zur Diagnose und/oder Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Behandlung bei der Wundheilung oder zur Identifizierung von pharmakologisch aktiven Substanzen.
23. Verfahren zur Herstellung eines Diagnostikums zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen kombiniert wird.
24. Diagnostikum zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, enthält.

25. Diagnostikum nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Sonde, vorzugsweise eine DNA-Sonde, enthält.
- 5 26. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörpers nach einem der vorgenannten Ansprüche zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen kombiniert wird.
- 10 27. Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, enthält.
- 15 28. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 27 zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung.
- 20 29. Verfahren zur Herstellung eines Tests zur Auffindung funktioneller Interaktoren in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptids oder mindestens ein Antikörpers nach einem der vorgenannten Ansprüche zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen kombiniert wird.
- 25 30. Test zur Identifizierung funktioneller Interaktoren in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen und/oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens einen Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Zusatz- und Hilfsstoffen, enthält.
- 30 31. Verfahren zur Herstellung eines auf einem Trägermaterial fixierten Arrays zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper, nach einem der vorgenannten Ansprüche auf einem Trägermaterial fixiert wird.
- 35 32. Auf einem Trägermaterial fixiertes Array zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Nukleinsäure und/oder mindestens ein Polypeptid und/oder oder mindestens einen Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche enthält.
- 40 33. Verfahren zur Herstellung eines DNA-Chips und/oder Protein-Chips zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Nukleinsäure, mindestens ein Polypeptid oder mindestens ein Antikörper, nach einem der vorgenannten Ansprüche auf einem Trägermaterial fixiert wird.
- 45 34. DNA-Chip und/oder Protein-Chip zur Analyse in Zusammenhang mit Erkrankungen, insbesondere Hauterkrankungen oder Erkrankungen bei der Wundheilung, dadurch gekennzeichnet, daß er mindestens eine Nukleinsäure und/oder mindestens ein Polypeptid und/oder oder mindestens einen Antikörper nach einem der vorgenannten Ansprüche enthält.

50

55

Figur 1



Figur 2

AGCAGKTATATGTTTATTGATCCTTTGCTCCTACCTCTTTATTCTGGTTGGTGGT
GTTCTCTTTTTGTGTGAGGTTGGTCAGCTGGGAACTAAAAGAAAGGCTACTTTGT
TCTAAGTAGGAGTGCCAGGGGAAAGGATCTGCTCTGACCCACAGACCCCATGCAG
CTGCAGAAGTGAGGGCTCTAACTCTGTGCCAGATGTGGACAAAGTGAGGAGATCC
TGCAGGGGGGCAGTGCCTGGAGGCAAAGCCTGGAGAAGTGAAAGAGTGAGGCAGA
CTGGGCACCAAGTAGTCCTAGATGCTGCGGATAGACACGGGGCAGCAAGCTTTCC
TCTTGGTCCATATGGGTTGGCCTGTAAGGTTGCACAGTCCCATCAARACAGCAAG
GCTGAAGGGAGACATAACCAGAGTCTAAACTGGGACTGAGCTTACTTGATGGGGC
CCANGCTTTTGGGTGGAGGCASATACAGGGAGAGAGCAGGGGTGGGGGACAAAAN
AAATTCANGCTCAAGAACATGGGCTNGTGCTCCAAAAAATCTTGGA

Figur 3

CACGAGCACAGAGGCTGGCAGCTGGCTGGTTTCAGCTCTGCAGACTGCAGAACAC
AGAAGATGGCTTTCATTGCAGCTCTGGGGCTCTTGATGGCTGGGATCTGCCCTGC
TGTCCTCTGCTTCCCAGATGGCACGTTGGGAATGGATGCTGCAGTCCAAGAAGAC
CATGACAATGGGACACAACCTGGACAGTCTCACATTGGCCTCCATCAACACTGACT
TTGCCTTCAGCCTCTACAAGGAGCTGGTTTTGAAGAATCCAGATAAAAATATTGT
CTTCTCCCCACTTAGCATCTCAGCGGCCTTGGCTGTCATGTCCCTGGGAGCAAAG
GGCAACACCCTGGAAGAGATTCTAGAAGGTCTCAAGTTCAATCTTACAGAGACCT
CTGAGGACAGACATCCACCAGGGCTTTGGGCACCTCCTACAGAGGCTCAACCAGCC
AAAGGACCAGGTACAGATCAGCACGGGTAGTGCCCTGTTTATTGAAAAGCGCCAG
CAGATCCTGACAGAATTCCAGGAGAAGGCAAAGACTCTGTACCAGGCTGAGGCCT
TCACAGCAGACTTCCAGCAGCCTCGACAGGCCAAAAAGCTCATCAATGACTATGT
GAGGAAACAGACCCAGGGGATGATCAAGGAACTGGTCTCAGACCTGGATAAAAGG
ACATTGATGGTGCTGGTGAATTATATCTACTTTAAAGCCAAATGGAAGGTGCCCT
TTGACCCTCTTGACACGTTCAAGTCTGAGTTCTACTGCGGCAAGAGGAGGCCCGT
GATAGTGCCCATGATGAGCATGGAGGACCTGACCACACCCTACTTCCGAGATGAG
GAGCTGTCCTGCACTGTGGTGGAGCTGAAGTACACAGGAAATGCCAGCGCCCTGT
TCATCTCCCTGACCAGGGCAGGATGCAGCAGGTGGAAGCCAGCTTACAACCAGA
GACCCTGAGGAAGTGAAGAATTCTCTGAAACCCAGGATGATAGATGAGCTCCAC
CTGCCCCAAGTTCTCCATCTCCACCGACTACAGCCTGGAGGATGTCCTTTCAAAGC
TGGGCATCAGGGAAGTCTTCTCCACACAGGCTGACCTGTCTGCAATCACAGGAAC
CAAGGATCTGAGAGTGTCTCAGGTGGTCCACAAGGCTGTGCTGGATGTGGCTGAG
ACAGGCACAGAAGCAGCTGCTGCCACTGGAGTCAAATTTGTCCCAATGTCTGCGA
AACTGTACCCTCTGACTGTATATTTCAATCGGCCTTTCCTGATAATGATCTTTGA
CACAGAACTGAAATTGCCCCCTTTATAGCCAAGATAGCCAACCCCAAATGAGAC
TAGAACTCCCCAAGTGTTGACGCTTCTTCCCGGGAGCCAGGCATTGAGCCTGTCT
GTGGGTCTCCATGTGCATTTTGGCTTCCATGCTCTGCTTGGCCTTGGCATGCCTG
GATTAGATAGTACTAACTGTGTTATAACCTCATGTACAGACATCCCTGTGGGAA
GTCAGTGCCGTGCTCCAGACTTCTTGGTAGCACTAGCCCATGTTCTCTGAGCCTG
AAATTTGTCTGTGCCCTACCCCTGCTCTCTCCCTGTATCTGCCTCCACCCAAA
GCCTGGGCCCCATCAAGTAAGCTCAGTCCAGTTTAGACTCTGGTTATGTCTCCC

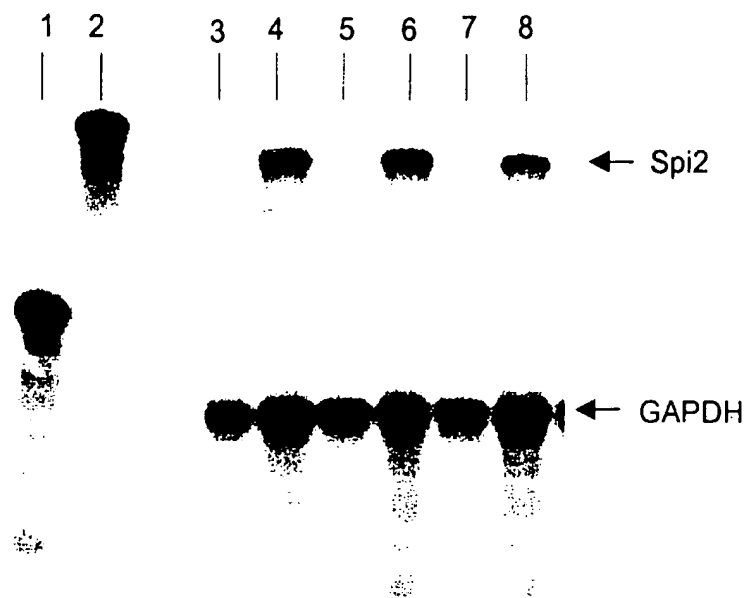
Figur 3 fortgesetzt

TTCAGCCTTGCTGTCTTGATGGGACTGTGCAACCTTACAGGCCAACCCATATGGA
CCAAGAGGAAAGCTTGGCTGGCCCGTGTCTATCCGCAGCATCTAGGACTACTTGG
TGCCCAGTCTGCCTCACTCTTTCATTTCTCCAGGCTTGCCTCCAGGCACTGCCC
CCCTGCAGGATCTCCTCACTTTGTCCACATCTGGCACAGAGTTAGAGCCCTCACT
TCTGCAGCTGCATGGGGTCTGTGGGTCAGAGCAGATCCTTTCCCCTGGCACTCCT
ACTTAGAACAAAGTAGCCTTTCTTTTAGTTCCCAGCTGACCAACCTCACACAAAA
GAGGAACACCAACCAGAATAAAGAGGTAGGAGCAAAGGATCAATAAACATGTAAC

Figur 4

ACCACAGTCCATGCCATCACTGCCACCCAGAAGACTGTGGATGGCCCCCTCTGGAA
AGCTGTGGCGTGATGGCCGTGGGGCTGCCCAGAACATCATCCCTGCATCCACTGG
TGCTGCCAAG

Figur 5



Figur 6

ACTGCAGAACACAGAAGATGGCTTTCATTGCAGCTCTGGGGCTCTTGATGGCTAG
 GATCTGCCCTGCTGTCCTCTCCTTCCCAGATGGCACGTTGGGAATGGATGCTGCA
 GTCCAAGAAGACCATGACAATGGGACACAACCTGGACAGTCTCACATTGGCCTCCA
 TCAACACTGACTTTGCCTTCAGCCTCTACAAGGAGCTGGTTTTGAAGAATCCAGA
 TACAAATATTGTCTTCTCCCCACTTAGCATCTCAGCGGCCTTGGCCCTCGTGTCCT
 CTGGGAGCAAAGGGCAACACCCTGGAAGAGATTCTAGAAGGTCTCAAGTTCAATC
 TTACAGAGACCTCTGAGGCAGACATCCACCAGGGCTTTGGGCACCTCCTACAGAG
 GCTCAACCAGCCAAAGGACCAGGTACAGATCAGCACGGGTAGTGCCCTGTTTATT
 GAAAAGCGCCAGCAGATCCTGACAGAATTCCAGGAGAAGGCAAAGACTCTGTACC
 AGGCTGAGGCTTTCACAGCAGACTTCCAGCAGCCTCGACAGGCCAAAAAGCTCAT
 CAATGACTATGTGAGGAAACAGACCCAGGGGATGATCAAGGAACTGGTCTCAGAC
 CTGGATAAAAGGACATTGATGGTGCTGGTGAATTATATCTACTTTAAAGCCAAAT
 GGAAGGTGCCCTTTGACCCTCTTGACACGTTCAAGTCTGAGTTCTACGCGGGCAA
 GAGGAGGCCCGTGATAGTGCCCATGATGAGCATGGAGGACCTGACCACACCCCTAC
 TTCCGAGATGAGGAGCTGTCCTGCACTGTGGTGGAGCTGAAGTACACAGGAAATG
 CCAGCGCCCTGTTTCATCCTCCCTGACCAGGGCAGGATGCAGCAGGTGGAAGCCAG
 CTTACAACCAGAGACCCTGAGGAAGTGGAAGAATTCTCTGAAACCCAGGATGATA
 GATGAGCTCCACCTGCCCAAGTTCTCCATCTCCACCGACTACAGCCTGGAGGATG
 TCCTTTCAAAGCTGGGCATCAGGGAAGTCTTCTCCACACAGGCTGACCTGTCTGC
 AATCACAGGAACCAAGGATCTGAGAGTCTCTCAGGTGGTCCACAAGGCTGTGCTG
 GATGTGGCTGAGACAGGCACAGAAGCAGCTGCTGCCACTGGAGTCAAATTTGTCC
 CAATGTCTGCGAAACTGTACCCTCTGACTGTATATTTCAATCGGCCTTTCTCTGAT
 AATGATCTTTGACACAGAACTGAAATTGCCCCCTTTATAGCCAAGATAGCCAAC
 CCCAAATGAGACTAGAACTCCCCAAGTGTTGACGCTTCTTCCCGG

Figur 7

```

1  MERMLP L L T L G L L A A G F C P A V L C H P N S P L D E E N L T Q E N Q D Human.pro
1  MERMLP L L A L G L L A A G F C P A V L C H P N S P L D E E N L T Q E N Q D ITHUC.pro
1  M A F - - - I A A L G L L M A R I C P A V L S F P D G T L G M D A A V Q E D H D Maus.pro
1  M A F - - - I A A L G L L M A G I C P A V L C F P D G T L G M D A A V Q E D H D JH0494.pro

41  R G T H V D - L G L A S A N V D F A F S L Y K Q L V L K A P D K N V I F S P L S Human.pro
41  R G T H V D - L G L A S A N V D F A F S L Y K Q L V L K A L D K N V I F S P L S ITHUC.pro
38  N G T Q L D S L T L A S I N T D F A F S L Y K E L V L K N P D T N I V F S P L S Maus.pro
38  N G T Q L D S L T L A S I N T D F A F S L Y K E L V L K N P D K N I V F S P L S JH0494.pro

80  I S T A L A F L S L G A H N T T L T E I L K G L K F N L T E T S E A E I H Q S F Human.pro
80  I S T A L A F L S L G A H N T T L T E I L K G L K F N L T E T S E A E I H Q S F ITHUC.pro
78  I S A A L A L V M S L G A K G N T L E E I L E G L K F N L T E T S E A D I H Q G F Maus.pro
78  I S A A L A L V M S L G A K G N T L E E I L E G L K F N L T E T S E A D I H Q G F JH0494.pro

120 Q H L L R T L N Q S S D E L Q L S M G N A M F V K E Q L S L L D R F T E D A K R Human.pro
120 Q H L L R T L N Q S S D E L Q L S M G N A M F V K E Q L S L L D R F T E D A K R ITHUC.pro
118 G H L L Q R L N Q P K D Q V Q I S T G S A L F I E K R Q Q I L T E F Q E K A K T Maus.pro
118 G H L L Q R L N Q P K D Q V Q I S T G S A L F I E K R Q Q I L T E F Q E K A K T JH0494.pro

160 L Y G S E A F A T D F Q D S A A A K K L I N D Y V K N G T R G K I T D L I K D L Human.pro
160 L Y G S E A F A T D F Q D S A A A K K L I N D Y V K N G T R G K I T D L I K D P ITHUC.pro
158 L Y Q A E A F T A D F Q Q P R Q A K K L I N D Y V R K Q T Q G M I K E L V S D L Maus.pro
158 L Y Q A E A F T A D F Q Q P R Q A K K L I N D Y V R K Q T Q G M I K E L V S D L JH0494.pro

200 D S Q T M M V L V N Y I F F K A K W E M P F D P Q D T H Q S R F Y L S K K K W V Human.pro
200 D S Q T M M V L V N Y I F F K A K W E M P F D P Q D T H Q S R F Y L S K K K W V ITHUC.pro
198 D K R T L M V L V N Y I Y F K A K W K V P F D P L D T F K S E F Y A G K R R P V Maus.pro
198 D K R T L M V L V N Y I Y F K A K W K V P F D P L D T F K S E F Y C G K R R P V JH0494.pro

240 M V P M M S L H H L T I P Y F R D E E L S C T V V E L K Y T G N A S A L F I L P Human.pro
240 M V P M M S L H H L T I P Y F R D E E L S C T V V E L K Y T G N A S A L F I L P ITHUC.pro
238 I V P M M S M E D L T T P Y F R D E E L S C T V V E L K Y T G N A S A L F I L P Maus.pro
238 I V P M M S M E D L T T P Y F R D E E L S C T V V E L K Y T G N A S A L F I L P JH0494.pro

280 D Q D K M E E V E A M L L P E T L K R W R D S L E F R E I G E L Y L P K F S I S Human.pro
280 D Q D K M E E V E A M L L P E T L K R W R D S L E F R E I G E L Y L P K F S I S ITHUC.pro
278 D Q G R M Q Q V E A S L Q P E T L R K W K N S L K P R M I D E L H L P K F S I S Maus.pro
278 D Q G R M Q Q V E A S L Q P E T L R K W K N S L K P R M I D E L H L P K F S I S JH0494.pro

320 R D Y N L N D I L L Q L G I E E A F T S K A D L S G I T G A R N L A V S Q V V H Human.pro
320 R D Y N L N D I L L Q L G I E E A F T S K A D L S G I T G A R N L A V S Q V V H ITHUC.pro
318 T D Y S L E D V L S K L G I R E V F S T Q A D L S A I T G T K D L R V S Q V V H Maus.pro
318 T D Y S L E D V L S K L G I R E V F S T Q A D L S A I T G T K D L R V S Q V V H JH0494.pro

360 K A V L D V F E E G T E A S A A T A V K I T L L S A L V E T R T I V R F N R P F Human.pro
360 K V V S D V F E E G T E A S A A T A V K I T L L S A L V E T R T I V R F N R P F ITHUC.pro
358 K A V L D V A E T G T E A A A A T G V K F V P M S A K L Y P L T V Y - F N R P F Maus.pro
358 K A V L D V A E T G T E A A A A T G V K F V P M S A K L Y P L T V Y - F N R P F JH0494.pro

400 L M I I V P T D T Q N I F F M S K V T N P K Q A Human.pro
400 L M I I V P T D T Q N I F F M S K V T N P S K P R A C I K Q W G S Q ITHUC.pro
397 L I M I F D T E T E I A P F I A K I A N P K Maus.pro
397 L I M I F D T E T E I A P F I A K I A N P K JH0494.pro

```

Figur 8

<u>AACTCAGCTG</u>	<u>AACTCACATC</u>	<u>TCCCGTCAAC</u>	<u>ATGTCCTACA</u>	<u>ACTGCTGCTC</u>	50
TGGAAACTTC	TCCTCCCGCT	CCTGTGGTGA	CTACCTGCGC	TACCCAGCAT	100
CCTCACGTGG	CTTTTCCTAC	CCCAGCAATC	TGGTCTACAG	CACTGACCTC	150
TGCTCTCCCA	GCACCTGCCA	GCTGGGTTC	TCTCTCTATA	GGGGCTGTCA	200
GGAGATCTGC	TGGGAGCCCA	CCAGCTGCCA	GACGTCCTAT	GTGGAGTCCA	250
GGCCCTGCCA	GACCTCCTGC	TACCGCCCCA	GAACCTCCTT	GCTCTGCAGT	300
CCTTGCAAGA	CGACTTACTC	TGGGTCTCTA	GGCTTTGGAT	CCAGCAGCTG	350
CCGCTCCCTG	GGCTATGGAT	CGAGGAGCTG	CTACTCAGTG	GGCTGTGGGT	400
CCAGTGGTGT	CAGATCCCTG	GGTTATGGAA	GCTGAGGCTT	CCCTTCCCTC	450
GGCTATGGAT	CTGGATTCTG	CCGCCCCAACC	TACTTGGCTT	CTAGGAGCTG	500
CCAGTCTCCT	TGTTACAGAC	CAGCCTATGG	ATCAACCTTC	TGCAGATCAA	550
CTTGCTGAAT	TTCCAGACCT	TTTAAGCAAA	GTGTCTCAGT	CTCTACGTAG	600
AGCTGTTATC	ATAGGCATTT	CCAGCAATGT	GAGCTAACCC	CTCTTACTAC	650
TAGCTCTTCA	TCCTTTCTCT	GGCATCAAGT	<u>ACTGGCTGGA</u>	<u>CAGGCTAGTT</u>	700
<u>CTTTCAGAC</u>					